

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Naturaleza del estado de transición en las reacciones de
reducción de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas con
tetrahidruro de aluminato de litio : un estudio cinético y
estereoquímico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Dolores Romero García

DIRECTOR:

Rafael Pérez A. Ossorio

Madrid, 2015

MEMORIA QUE PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

EN CIENCIAS QUÍMICAS, PRESENTA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322343582

MARIA DOLORES ROMERO GARCIA

T1

547

2017

NATURALEZA DEL ESTADO DE TRANSICION EN LAS REACCIONES DE REDUCION DE 1-ARIL-3-FENIL-2-METIL-1-PROPANONAS CON TETRAHIDRURQ ALUMINATO DE LITIO, UN ESTUDIO CINETICO Y ESTEREOQUIMICO

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
Nº Registro 34002

DIRECTOR, PROF. R. PEREZ ALVAREZ-OSSORIO

CATEDRÁTICO DE TEORÍA DE LAS
REACCIONES ORGÁNICAS,

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPT. DE QUÍMICA ORGÁNICA

1983

El presente trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. D. RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO, a quien deseo expresar mi más profundo agradecimiento, que hago extensivo a la Dra. Dña. MARIA LUZ QUIROGA FEIJOO, por su continuo asesoramiento y ayuda.

Así mismo, quiero agradecer al Dr. D. JOSE LUIS SOTO CAMARA su acogida en el Departamento y al Dr. D. CARLOS ALVAREZ-IBARRA su interés y colaboración.

Por último, mi agradecimiento a los compañeros del grupo de Inducción Asimétrica por su valiosa ayuda, así como a todos los que, de una u otra forma, han hecho posible la realización de este trabajo.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
CAPITULO I: PARTE TEORICA	
1. Sobre el mecanismo de las reacciones de <u>adi</u> ción de hidruros metálicos complejos a com- puestos carbonílicos.	8
1.1. Naturaleza de la especie reactiva. . .	8
1.2. Criterios cinéticos.	10
1.2.1. Orden de reacción	10
1.2.2. Catálisis electrófila	14
1.2.3. Parámetros termodinámicos del estado de transición.	21
1.2.4. Efectos cinéticos del cambio isotópico	22
1.2.5. Correlaciones lineales de ener- gía libre	25
2. Sobre la estereoquímica de las reacciones de adición de hidruros metálicos complejos a compuestos carbonílicos	30
2.1. Introducción	30
2.2. Sistemas carbonílicos cíclicos	31
2.2.1. Control de desarrollo de produc- tos-control estérico de aproxi- mación	31

	Página
2.2.2. Efecto de compresión de Ritcher.	36
2.2.3. Tensión torsional.	37
2.2.4. Interpretación de Wigfield y Gowland.	38
2.3. Sistemas carbonílicos acíclicos n-quira <u>l</u> les: Inducción asimétrica	39
2.3.1. Tratamiento cuantitativo: Princi <u>p</u> pio de Curtin-Hammett y su gene- ralización	40
2.3.2. Modelos teóricos para el análisis de la inducción asimétrica . . .	43
2.3.2.a. Modelo de cadena abier- ta de Cram.	44
2.3.2.b. Modelo de Karabatsos. .	45
2.3.2.c. Modelo de García-Martí- nez y Pérez-Ossorio . .	48
2.3.2.d. Modelo de Fernández-Gon <u>z</u> ález y Pérez-Ossorio .	49
2.3.2.e. Modelo de Felkin. . . .	51
2.4. Control estereoelectrónico de la adi- ción nucleófila al grupo carbonilo. . .	54
2.4.1. Los efectos electrónicos en el análisis de la inducción asimé- trica.	54
2.4.1.a. Modelo cíclico de Cram.	54
2.4.1.b. Modelo de Cornforth . .	55
2.4.1.c. Modelo de Felkin. . . .	56

2.4.2. Teorías basadas en la simetría orbital y en la distorsión de la densidad electrónica alrededor del grupo carbonilo.	58
3. Naturaleza del estado de transición en las reacciones de reducción con tetrahidruroaluminato de litio de alquilarilcetonas α -quirales. . . .	67
3.1. Planteamientos y objetivos de este trabajo	67
3.2. Efectos del disolvente y catálisis electrófila en la reducción con LiAlH_4 a 30°C de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona y de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona.	73
3.3. Catálisis electrófila y basicidad relativa de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona y de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona.	75
3.4. Estudio de los efectos polares sobre la cinética y la estereoquímica de las reacciones de reducción con LiAlH_4 de 1-aryl-3-fenil-2-metil-1-propanonas	77
3.4.1. Determinación del ρ de Hammett. . .	77
3.4.2. Significado físico del ρ de Hammett.	81
3.4.3. Curso estereoquímico de las reacciones de reducción con LiAlH_4 de 1-aryl-3-fenil-2-metil-1-propanonas	81
BIBLIOGRAFIA	85

CAPITULO II: PARTE EXPERIMENTAL

1. Síntesis de (\pm)-1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas.	92
1.1. Preparación de benzonitrilos <u>meta</u> y <u>para</u> -sustituídos	95
1.1.1. Obtención de <u>para</u> -tolunitrilo, <u>meta</u> -tolunitrilo, <u>meta</u> -fluorbenzonitrilo, <u>para</u> -metoxibenzonitrilo y <u>meta</u> -metoxibenzonitrilo	96
1.1.1.A. Preparación de <u>para</u> -tolunitrilo.	96
1.1.1.B. Preparación de <u>meta</u> -tolunitrilo.	99
1.1.1.C. Preparación de <u>meta</u> -fluorbenzonitrilo.	99
1.1.1.D. Preparación de <u>para</u> -metoxibenzonitrilo	100
1.1.1.E. Preparación de <u>meta</u> -metoxibenzonitrilo	101
1.1.2. Obtención de <u>para</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo y <u>meta</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo.	101
1.1.2.A. Preparación de <u>para</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo.	102
1.1.2.B. Preparación de <u>meta</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo.	104

1.2. Preparación de propiofenonas <u>meta</u> y <u>para</u> -sustituidas.	105
1.2.1. Preparación de <u>para</u> -metilpropiofenona.	105
1.2.2. Preparación de <u>meta</u> -metilpropiofenona.	107
1.2.3. Preparación de <u>para</u> -fluorpropiofenona.	108
1.2.4. Preparación de <u>meta</u> -fluorpropiofenona.	109
1.2.5. Preparación de <u>para</u> -metoxipropiofenona	110
1.2.6. Preparación de <u>meta</u> -metoxipropiofenona	111
1.2.7. Preparación de <u>para</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona . . .	112
1.2.8. Preparación de <u>meta</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona . . .	113
1.3. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> ó <u>p</u> -(X)-fenil-1-propanonas.	114
1.3.1. Síntesis de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona.	115
1.3.2. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1-propanona. . . .	118
1.3.3. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1-propanona. . . .	121
1.3.4. Síntesis de 3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanona	123

1.3.5. Síntesis de 3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil-1- <u>pro</u> panona	126
1.3.6. Síntesis de 3-fenil-2- <u>me</u> til-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanona.	129
1.3.7. Síntesis de 3-fenil-2- <u>me</u> til-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanona.	131
1.3.8. Síntesis de 3-fenil-2- <u>me</u> til-1- <u>p</u> -N,N-dimetilamino <u>fenil</u> -1-propanona. . . .	134
1.3.9. Síntesis de 3-fenil-2- <u>me</u> til-1- <u>m</u> -N,N-dimetilamino <u>fenil</u> -1-propanona. . . .	137
2. Obtención y valoración de las mezclas de diastereómeros (<u>RR</u> , <u>SS</u>) y (<u>RS</u> , <u>SR</u>) del 1- <u>aril</u> -3-fenil-2-metil-1-propanol. Asignación de sus configuraciones relativas	141
2.1. Método experimental para la preparación de disoluciones de tetrahidruroaluminato de litio (LAH) y de la reducción de sustratos carbonílicos.	141
2.1.1. Preparación de disolucio <u>nes</u> de LAH en eter dietí <u>lico</u>	141
2.1.2. Valoración de las disoluciones de LAH en éter die <u>t</u> ílico.	143

2.1.2.A. Método de Felkin.	143
2.1.2.B. Método complejo- métrico	144
2.1.3. Reducción de 1-aril-3-fe- nil-2-metil-1-propanonas .	146
2.2. Valoración de las mezclas de alco- holes diastereoméricos.	158
2.2.1. Elección del procedimiento	158
2.2.2. Descripción del procedi- miento y resultados.	159
2.3. Asignación de configuraciones re- lativas (<u>RR</u> , <u>SS</u>) y (<u>RS</u> , <u>SR</u>) a los diastereómeros del 1-aril-3-fe- nil-2-metil-1-propanol.	163
2.3.1. Introducción	163
2.3.2. Análisis conformacional se- micuantitativo de los dias- tereómeros (<u>RR</u> , <u>SS</u>) y (<u>RS</u> , <u>SR</u>) del 1-aril-3-fenil-2- metil-1-propanol	164
2.3.3. Relaciones entre las pobla- ciones conformacionales y propiedades espectroscópi- cas de ¹ HRMN	166
2.3.3.A. Magnitudes espec- troscópicas dife- renciales	166
2.3.3.B. Estudio de las constantes de aco- plamiento vecinal.	167

	Página
3. Reducciones competitivas con tetrahidruroalumi nato de litio.	170
3.1. Introducción.	170
3.2. Experimentos de competición frente a LAH de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas. .	171
3.2.1. Procedimiento operatorio	172
3.2.2. Valoración de las mezclas de reac- ción	174
3.3. Experimentos de competición de 1-fenil- 2,3,3-trimetil-1-butanona y 1,3-difenil-2- metil-1-propanona	180
BIBLIOGRAFIA.	183
CONCLUSIONES.	185
COLECCION DE ESPECTROS.	189

I N T R O D U C C I O N

En 1973, Pérez-Ossorio y col. postularon una dualidad geométrica -trigonal/tetraédrica- para definir los estados de transición de las reacciones de alquilarilcetonas α -quirales con hidruro de litio y aluminio.

Las estereoselectividad observada en la reducción de las cetonas $R^1.CH.Me-CO-Ar$ (I) fue analizada mediante el Principio de Curtin-Hammett generalizado, tomando como premisas geométricas la naturaleza trigonal y tetraédrica de los estados de transición. La aplicación de esta metodología permitió definir como trigonales los estados de transición correspondientes a $R^1 = {}^tBu$ e iPr y como tetraédrico el relativo a $R^1 = PhCH_2$.

La búsqueda, primero, de una posible correlación: estructura de la alquilarilcetona/geometría del estado de transición, unido al propósito de hacer coherentes las anteriores conclusiones estereoquímicas con datos sobre la reactividad relativa de las mismas cetonas, han constituido los objetivos iniciales de este trabajo.

Paralelamente al desarrollo de estos experimentos se ha llevado a cabo la determinación del parámetro ρ de Hammett en las reacciones de reducción de $PhCH_2.CH.Me-CO-Ar$ ($Ar = C_6H_4-X$; en donde $X = H, p-Me, m-Me, p-F, m-F, p-OMe, m-OMe, p-NMe_2$ y $m-NMe_2$). Este dato, unido al conocimiento de la reactividad relativa de las cetonas I ($R^1 = {}^tBu$ y $R^1 = PhCH_2$) que ha sido determinada, permitió establecer la naturaleza trigonal de los estados de transición para las reducciones con tetrahidruroaluminato de litio, con independencia de la naturaleza de R^1 .

En este trabajo se describen por primera vez algunas de las cetonas utilizadas en el estudio y los alcoholes diastereoméricos derivados. Concretamente, las cetonas de la serie I ($R^1 = PhCH_2$) para $Ar = C_6H_4-X$, donde $X = p-F, m-F, p-OMe,$

m-OMe, p-NMe₂ y m-NMe₂.

Los experimentos de competición cinética se han realizado utilizando diferentes concentraciones de solución de hidruro de litio y aluminio, así como tres defectos distintos. La reproducibilidad de los datos obtenidos dan validez a éstos y aseguran la ausencia de fenómenos de difusión en la determinación cinética.

La Memoria objeto de éste estudio comprende tres capítulos:

En el PRIMERO se han ordenado los antecedentes bibliográficos del tema siguiendo un criterio mecanístico. Es decir, se han introducido los datos concernientes a la naturaleza de la especie reactiva en solución -tetrahidruroaluminato de litio- y los criterios cinéticos que avalan su mecanismo de acción frente a compuestos carbonílicos. Posteriormente, se describen los criterios estereoquímicos que han llevado al enunciado de los distintos modelos teóricos. Estos permiten predecir la estereoselectividad mediante el análisis de los efectos estéricos y polares que inestabilizan los estados de transición competitivos.

Estos antecedentes se describen en algún caso de manera crítica, al objeto de situar nuestra aportación experimental en el plano de los análisis teóricos más elaborados. Ello permite cerrar éste capítulo con la presentación de nuestros resultados y la discusión de los mismos en un epígrafe cuya denominación da título a esta Memoria: *Naturaleza de los estados de transición en las reacciones de reducción con tetrahidruroaluminato de litio de alquilarilcetonas α-quirales.*

En el SEGUNDO capítulo se ha descrito el trabajo experimental realizado, en un orden convencional y apropiado al tema: Síntesis de cetonas, reacciones de reducción, asignación de configuraciones relativas de los alcoholes diastereoméricos y ex

perimentos de competición.

Un TERCER capítulo con la colección de espectros de los compuestos sintetizados cierra ésta Memoria, completándose con ello el aspecto documental de la misma.

Por último, se ha incluido un apartado de CONCLUSIONES y las referencias bibliográficas se han ordenado, siguiendo la pauta de la Memoria, a continuación de cada capítulo.

C A P I T U L O I

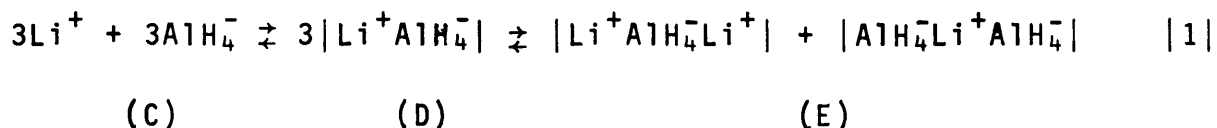
PARTE TEORICA

1. SOBRE EL MECANISMO DE LAS REACCIONES DE ADICION DE HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS A COMPUESTOS CARBONILICOS.

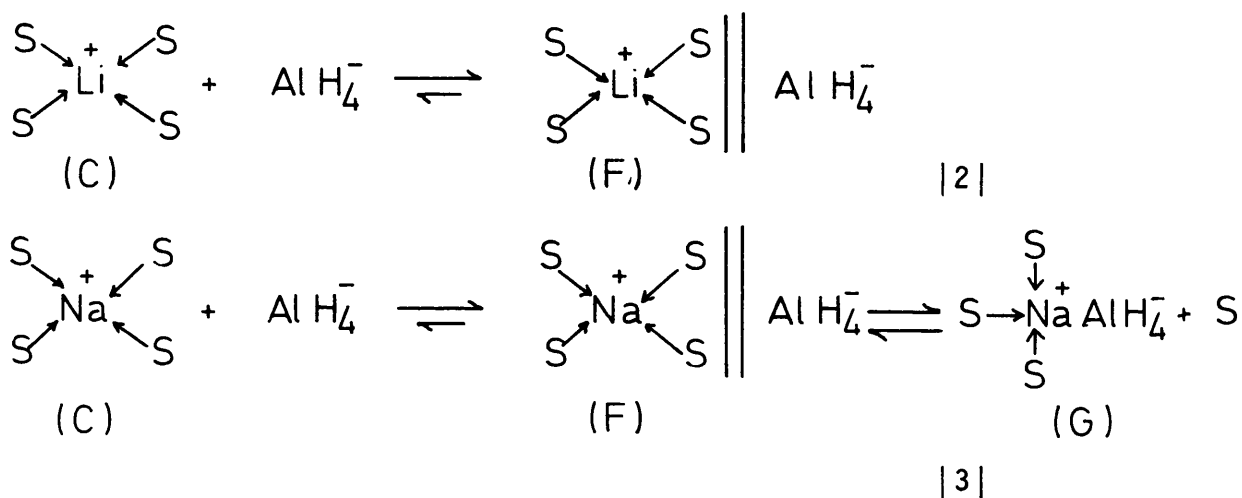
1.1. NATURALEZA DE LA ESPECIE REACTIVA.

Uno de los mayores obstáculos encontrados para la descripción mecanística de las reacciones de adición de hidruros metálicos complejos a compuestos carbonílicos ha sido el desconocimiento de la naturaleza de las especies reactivas en solución.

En 1973 Ashby y col. (1)(2) llevaron a cabo la descripción exacta de las especies LiAlH_4 , NaAlH_4 y LiBH_4 en eter dietílico y tetrahidrofurano (THF), mediante la aplicación de técnicas espectroscópicas ($^1\text{HRMN}$ e IR), medidas ebulloscópicas y de conductimetría. Estas determinaciones son coherentes con la formulación de tres especies en equilibrio [1]: iones libres (C), pares iónicos en contacto (D) e iones triples (E).



La participación de una u otra especie depende de la naturaleza del hidruro metálico complejo, de la concentración de las soluciones y del disolvente. Por otra parte, los pares iónicos del tipo D, ejemplificados en [1] para la especie LiAlH_4 , pueden tener distinta naturaleza; así se ha podido observar que en THF, a concentraciones comprendidas entre 10^{-2} y 10^{-6} M, el LiAlH_4 coexiste en forma de iones libres (C) y de pares iónicos no íntimos (F) fundamentalmente [2]. Sin embargo, NaAlH_4 en esas mismas condiciones, coexiste mayoritariamente como especie (D), parcialmente en forma de par iónico íntimo (G) y de par iónico separado por la esfera de solvatación del contraión (F) [3].



En eter dietílico, el índice de asociación es más elevado que para el THF, como consecuencia de la menor constante dieléctrica del primero (4,34 vs 7,60) y del reducido poder solvatante del oxígeno en el eter dietílico. Así, para una concentración 0,1 M de LiAlH_4 , el índice de asociación varía de 1,00 en THF a 1,75 en éter dietílico, mientras que a una concentración 0,45 M de LiAlH_4 oscila de 1,80 a 9,20 respectivamente.

Sobre la base de este conocimiento, los autores han discutido los cambios de estereoselectividad observados en la reducción de cetonas cíclicas impedidas, cuando se utilizan disoluciones de LiAlH_4 y NaAlH_4 en THF a diferentes concentraciones.

1.2. CRITERIOS CINETICOS.

1.2.1. Orden de reacción.

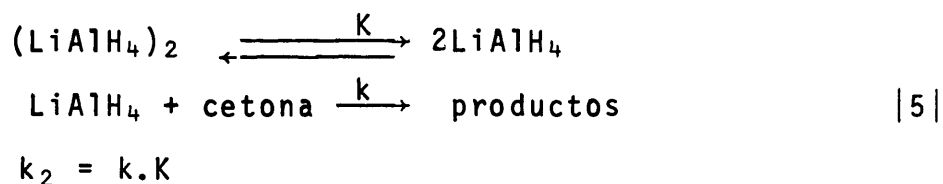
Los datos de cinéticas absolutas de reducción con hidruros de aluminio, triterbutoxihiidruroaluminato de litio y tetrahiidruroborato de sodio, etc. (3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13) son abundantes. Estas reacciones presentan orden dos -uno en sustrato y uno en reactivo. Por el contrario, los datos cinéticos de reducción con hidruros metálicos complejos son bastante más escasos.

Ashby y Boone (14) han determinado cinéticas absolutas -en condiciones de pseudoprimer orden- con LiAlH_4 , LiAlD_4 y NaAlH_4 , utilizando fenilmesitilcetona (2,4,6-trimetilbenzofenona) en THF a 25°C . Wiegers y Smith (15) han llevado a cabo el estudio de cinéticas de reducción de esta misma cetona, 2,2'-dietilbenzofenona y 2,2'-dimetilbenzofenona con LiAlH_4 y LiAlD_4 en éter dietílico a 25°C . Estas reacciones se efectúan con exceso de hidruro para asegurar la no participación de las especies reactivas complejas tipo alcoxihiidruro.

Las cinéticas en THF (14) resultan ser de primer orden en cetona y en reactivo, observándose que la fenilmesitilcetona reacciona alrededor de 10 veces más lenta con NaAlH_4 que con LiAlH_4 . En éter dietílico, la reducción de esta misma cetona (15) con LiAlH_4 presenta un resultado análogo. Sin embargo, se obtiene una constante de velocidad k_2 siete veces mayor que la observada en THF para esta misma reducción. Wiegers y col. han correlacionado los datos obtenidos según la expresión [4] :

$$-d[\text{cetona}]/dt = k_2 [\text{LiAlH}_4]_2^{1/2} \cdot [\text{cetona}] \quad [4]$$

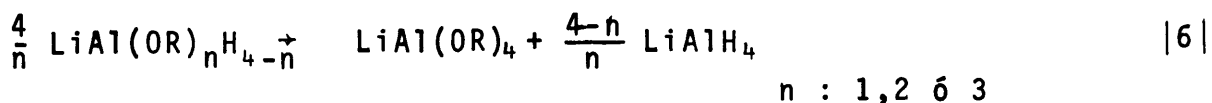
ya que la reacción predominante transcurre a través del reactivo monómero, en equilibrio con especies asociadas, según [5] :



En el caso de las otras cetonas menos impedidas, 2,2'-dietilbenzofenona y 2,2'-dimetilbenzofenona, se obtiene un orden en reactivo aparentemente más elevado que en el caso anterior. Esto hace sugerir que la reducción procede a través del reactivo monómero y dímero, aunque este último no participa en más del 20% del total de reacción.

Posteriormente, Wiegers y Smith (16) efectuaron el estudio cinético de reducción del alcanfor con exceso de LiAlH_4 , NaAlH_4 en THF a 25°C . Los resultados obtenidos son paralelos a los mostrados anteriormente: la cinética de reducción del alcanfor en exceso de LiAlH_4 resulta de primer orden en cetona e hidruro en concordancia con lo observado por Ashby y col. en la reducción de fenilmesitilcetona. La reducción del alcanfor con una concentración elevada de NaAlH_4 presenta un orden aparente de 0,73 con relación al hidruro, valor que se justifica por el grado de asociación de éste en THF. Por otra parte, se observa el hecho significativo de que la reducción de esta misma cetona con NaAlH_4 es diez veces más lenta que con LiAlH_4 .

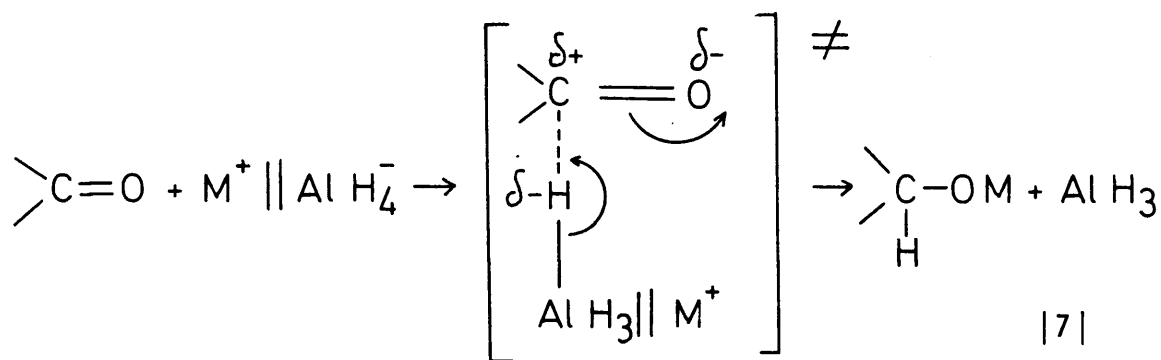
Otro objetivo de estos estudios cinéticos fue la determinación del papel que ejercen los alcóxidos en la reducción por hidruros metálicos complejos. En efecto, la segunda, tercera y cuarta etapa de este tipo de reacciones, ha sido descrita como más lenta que la primera (17), pero pueden estar complicadas por la desproporción de intermedios alcoxialuminohidruros, $\text{Al(OR)}_n\text{H}_{4-n}$. De este modo, el LiAlH_4 sería la especie reductora de todas las etapas, bajo condiciones de desproporción, según |6| :



Diversas investigaciones han justificado la desproporción de los alcoxihidruroaluminatos intermedios conteniendo ligandos secundarios (13), (18), (19), pero también se ha comprobado que $\text{LiAl(OCH}_3)_3\text{H}$ y $\text{LiAl(O}^+\text{BU)}_3\text{H}$ no originan desproporción (17), (18), (19). Como consecuencia de esta incertidumbre, Wiegers y Smith (15), (16) han centrado su interés en la reducción de cetonas con una serie de reactivos que contienen diferentes relaciones molares de alcohol terbutílico/ LiAlH_4 y alcohol metílico/ LiAlH_4 . Estos autores establecen un modelo de desproporción parcial de alcóxidos que permite confirmar mediante los datos cinéticos disponibles que el LiAlH_4 es el agente reductor dominante.

En los resultados considerados anteriormente, se pone de manifiesto que la reducción de cetonas, en THF, por NaAlH_4 es aproximadamente 10 veces más lenta con relación al LiAlH_4 ; lo cual indica una participación del catión en el estado de transición. Ashby y Boone (14), basándose en el conocimiento de las especies reactivas* y el hecho de que la estereoselectividad depende del catión M^+ (20), (21), presentan dos vías mecanísticas en la reducción de cetonas por hidruros metálicos complejos del tipo MAlH_4 :

- a) Un primer mecanismo implica el ataque del nucleófilo del par iónico M^+AlH_4^- al grupo carbonilo que no presenta su oxígeno complejoado por el catión metálico [7]:

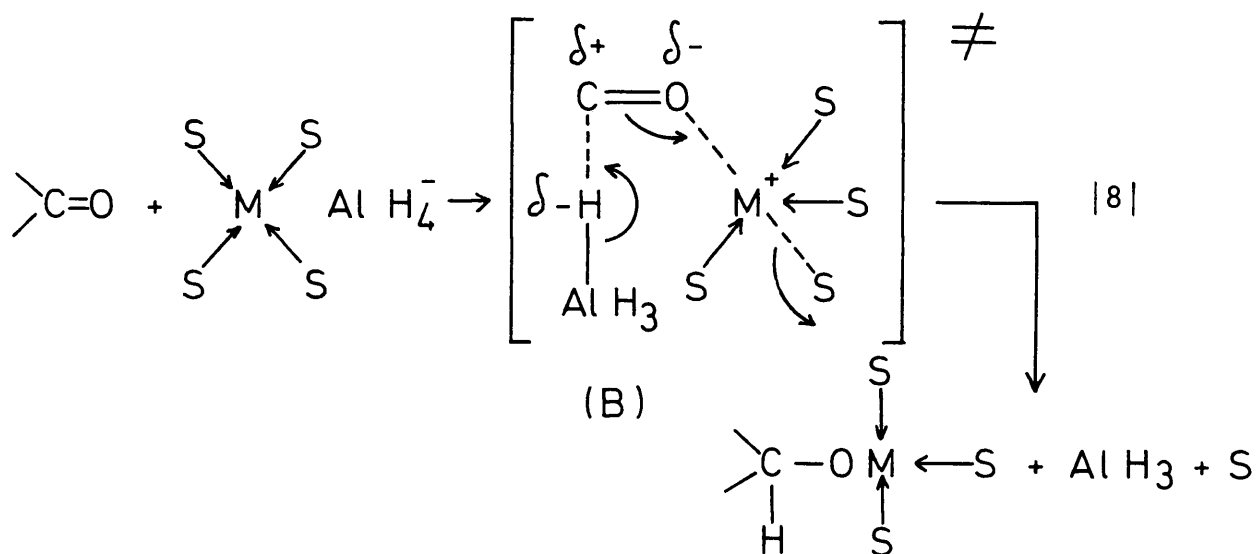


|7|

(A)

Al comparar el par iónico separado por el disolvente (F) del NaAlH_4 con su par iónico en contacto (G), |3|, debe esperarse que F sea mejor nucleófilo ya que la carga negativa del ión hidruroaluminato está menos neutralizada por el ión Na^+ completamente solvatado, en contraste con el ión parcialmente solvatado (G). Puesto que F debe de reaccionar más rápidamente que G y ambos se encuentran en igual proporción, F deberá ser la especie más reactiva. Si la especie reactiva es el par iónico separado por disolvente, tanto en LiAlH_4 como en NaAlH_4 , con ambos debería observarse velocidades de reacción similares. Sin embargo, los hechos experimentales muestran que el LiAlH_4 es casi once veces más reactivo que el NaAlH_4 . Por consiguiente esta diferencia no es fácilmente justificable en base a un estado de transición tipo A.

- b) Un segundo mecanismo propuesto supone el ataque del par iónico M^+AlH_4^- al grupo carbonilo cuyo oxígeno esté unido al catión durante la reacción |8| :



Este proceso implica el desplazamiento de una molécula de disolvente unido a M^+ por una molécula de cetona. En este caso, el LiAlH_4 deberá reaccionar más rápidamente que el NaAlH_4 , ya que el Li^+ puede asociarse más fuertemente que el Na^+ al oxígeno carbonílico y por tanto más fuertemente se polariza el enlace $\text{C}=\text{O}$.

El gran número de investigaciones existentes acerca de la asociación de cetonas por sales de litio en disolventes etéreos, avalan la existencia de un estado de transición tipo B: *La reducción de una cetona por LiAlH_4 ocurre a través de la asociación de la misma con el ión litio, anterior o sincrónica o la transferencia del ión hidruro.*

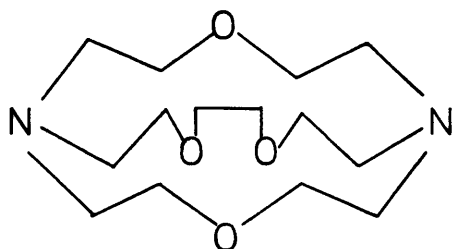
1.2.2. Catálisis electrofílica.

Un cierto número de trabajos experimentales muestran la existencia de asociación entre los compuestos carbonílicos y los cationes alcalinos. Así, se ha comprobado que las cetonas se asocian con iones litio en soluciones de sales de litio en THF (1),(2), también se ha conocido que el LiBH_4 es más reactivo

que el NaBH_4 frente a cetonas (4a y b) y que esta diferencia en reactividad puede ser explicada sobre la base de la diferente naturaleza electrófila de los iones litio y sodio (4b)(22). Por otra parte, estudios de ultravioleta han permitido establecer un valor de $1,3 \text{ l.mol}^{-1}$ para la constante de equilibrio del complejo formado entre LiClO_4 y la benzofenona en éter dietílico. Las medidas infrarrojas de la acetona en THF poseen de manifiesto un cambio en la posición y amplitud de la banda de absorción carbonílica ($1725 \rightarrow 1720 \text{ cm}^{-1}$), a medida que aumenta la concentración de LiClO_4 (1)(2). Por último, estudios de ^1H -RMN sobre la ciclohexanona en éter dietílico (14) constatan un desplazamiento hacia campos más bajos de los protones α (8 Hz), β y γ (2 Hz) de la misma, por adición de LiClO_4 .

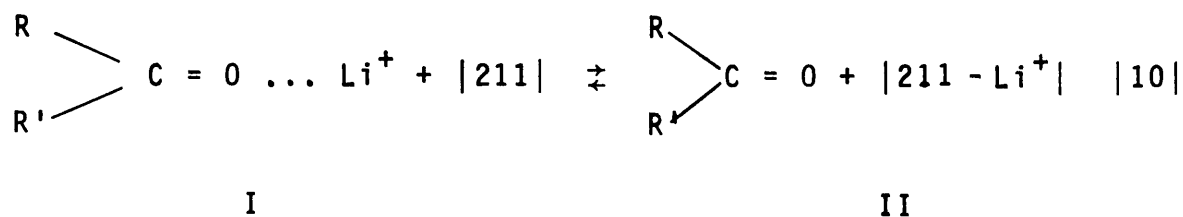
La participación del catión alcalino en el estado de transición también está indicada, no solo por las diferencias de velocidad de reacción de cetonas con $\text{MAI}H_4$ ($\text{LiAlH}_4 > \text{NaAlH}_4 > \text{NR}_4\text{AlH}_4$), sino también por la dependencia de la estereoselectividad de reducción de las cetonas cíclicas por compuestos $\text{MAI}H_4$ (20)(21).

Pierre y Handel (23), han comprobado que la presencia del criptato [211] [9] (macrociclo coordinante específico del ión litio), inhibe completamente la reducción de cetonas y aldehídos alifáticos o alicíclicos por hidruroaluminato de litio en éter dietílico o DME; reacción que, sin embargo, puede ser efectuada normalmente en presencia de [9] por adición de una cantidad suficiente de LiBr . Como consecuencia de estos resultados, dichos autores postulan que la asistencia electrófila del Li^+ es indispensable para que la reacción tenga lugar.



Sin embargo, otros autores (14)(16) han comprobado, en contra de lo anterior, que el alcanfor y ciertas cetonas aromáticas (fenilmesitilcetona) reaccionan con LiAlH_4 en THF en presencia de agentes macrocíclicos específicos del metal alcalino. Con objeto de evaluar estas discrepancias, Loupy, Seyden-Penne y col. (24) han examinado la influencia de los agentes criptantes [9] sobre la reducción de diferentes aldehídos y cetonas alifáticas y aromáticas por LiAlH_4 en eter dietílico y THF, llegando a las mismas conclusiones que Pierre y Handel (23). Para el caso de los compuestos carbonílicos alifáticos la reacción resulta totalmente inhibida en presencia de [9] ; por el contrario, la reducción de derivados aromáticos solamente se retarda.

Estos mismos autores han intentado explicar la asistencia electrófila del ión litio por la intervención de una especie asociada al cation I, [10], más activa. La mayor o menor disminución de la reducción en presencia de criptantes puede, entonces, ser atribuida a un desplazamiento más o menos importante del equilibrio [10] en función de la basicidad del oxígeno carbonílico. Sin embargo, esta justificación no resulta válida ya que el orden de basicidad es opuesto al orden de reactividad con los agentes criptantes.



Una justificación más satisfactoria es la que está basada en la teoría de las perturbaciones. En general, se admite que una reacción es tanto más rápida cuanto más próximos en energía se encuentren los orbitales frontera del nucleófilo (HOMO), y del electrófilo (LUMO, $\pi^*\text{CO}$). Sobre esta consideración y las racionalizaciones de Anh y col. (25) (26), Loupy y Seyden-Penne determinan mediante cálculos *ab initio* (MO-SCF, STO-3G) las ener

gias de los orbitales LUMO (π^*CO) de diferentes compuestos carbonílicos alifáticos y aromáticos (Tabla I).

TABLA I

Energías de los orbitales LUMO (π^*CO) en u.a.^{a)}

	CH ₃ -CHO	C ₂ H ₅ -CHO	iC ₃ H ₇ -CHO	CH ₃ -CO-CH ₃	Ph-CHO	Ph-CO-CH ₃
No complejoado (C=O)	0,296	0,290	0,294	0,299	0,205	0,209
Complejado (C=O...Li ⁺)	-0,047	-0,043	-0,042	-0,033	-0,043	-0,034

a) 1 u.a. = 27,2 e.V. = 627,5 Kcal/mol.

En ausencia de complejación del carbonilo por Li⁺ (en presencia de agentes criptantes), el nivel energético de los orbitales LUMO de los derivados aromáticos es notablemente más bajo que el de los alifáticos; se concluye que la reducción en presencia de [9] será más rápida para los primeros que para los segundos, ya que la asistencia electrófila no es indispensable en el caso de los compuestos aromáticos considerados. Nótese que la presencia de sustituyentes electroattractores de electrones reduce el nivel energético del orbital mientras que los sustituyentes electrodonadores tienen un efecto de elevación.

La complejación de los compuestos carbonílicos por el Li⁺ descende el nivel energético de estos orbitales y provoca una nivelación de los mismos cualquiera que sea el compuesto carbonílico. Puede concluirse fácilmente que, en estas condiciones, la reducción con asistencia electrófila por Li⁺ debe ser sensiblemente más rápida. La disminución del nivel energético del LUMO es más importante en el caso de los compuestos alifáticos ($\approx 0,33$ u.a.) que en el

de los aromáticos ($\approx 0,24$ u.a.) . Esta es la razón de que en los primeros el catión Li^+ juega un papel fundamental, según ponen en evidencia Pierre, y Handel (23). Por otro lado, podría pensarse que la presencia del Li^+ puede igualmente disminuir el nivel energético del HOMO del nucleófilo, dependiendo de su naturaleza. En el caso de las reducciones por LiAlH_4 esto parece ser poco importante frente al predominio de la disminución del nivel energético del LUMO complejado por el ión Li^+ .

Recientemente, Lefour y Loupy (27), han racionalizado el efecto fundamental de los cationes durante las adiciones nucleófilas a aldehidos y cetonas. Dado que el catión puede interactuar, bien con el compuesto carbonílico (complejación carbonílica) o con el reactivo nucleófilo (asociación iónica), en dependencia de la naturaleza del reactivo y del sustrato, establecen tres mecanismos límites para la adición nucleófila:

- a) Adición del nucleófilo desnudo (Nu^-) al compuesto carbonílico libre: Esta situación ocurre cuando hay una débil interacción entre el catión y el sustrato o el nucleófilo; por ejemplo, por utilización de un catión voluminoso (NR_4^+) , eteres corona o criptantes, o un medio de reacción de gran poder de solvatación y muy básico (HMPA).
- b) Adición del nucleófilo desnudo (Nu^-) al compuesto carbonílico complejado (efecto de complejación): Este efecto aumenta la electrofilia del grupo carbonilo por aumento de la carga sobre el carbono y rebaja el nivel energético del LUMO ($\pi^*\text{CO}$). La asistencia electrófila acelerará la velocidad de reducción, siendo este el caso observado en la reducción del grupo carbonilo con M^+AlH_4^- en DME o en THF .
- c) Adición del par iónico Nu^-M^+ al compuesto carbonílico libre (efecto de asociación): este efecto reduce la nu-

cleofilia del anión por disminución de su carga y rebaja el nivel energético del HOMO. En estas condiciones, se produce una inhibición de la velocidad de reducción que tiene su ejemplo en la adición del enolato de los esteres del ácido fenilcloroacético al benzaldehído en THF a bajas temperaturas.

Es obvio que estas tres situaciones son límites; cuando el catión participa en dichas reacciones, la situación real puede ser representada por uno de los dos últimos mecanismos (b y c) o por una combinación de ambos al mismo tiempo: asociación y complejación simultánea en un puente catiónico disimétrico (Figura 1).

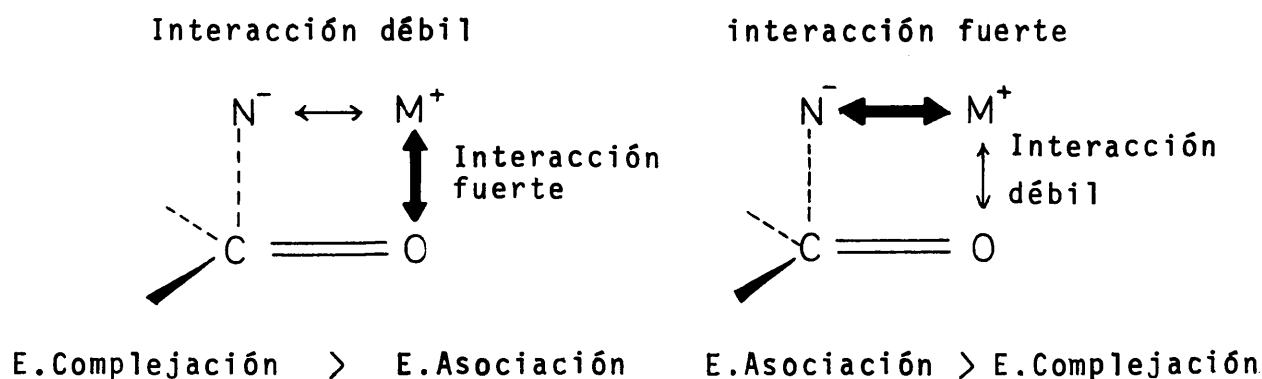


Figura 1

Por tanto, la intervención del catión en estas reacciones puede inducir efectos cinéticos opuestos. El efecto dominante dependerá de la importancia relativa de las energías de complejación y de asociación. Ambos autores, a partir de un análisis de la reactividad de diferentes reaccionantes, proporcionan un criterio experimental basado en el efecto cinético observado en la adición de éteres corona o agentes criptantes para determinar cual es el factor dominante. En efecto, bajo control de complejación (pares iónicos separados), la adición de agentes criptantes deberá provocar una disminución de velocidad por eliminación de la asistencia

electrófila. Esto es lo observado en las reducciones de aldehídos y cetonas por LiAlH_4 en THF ó DME en presencia de agentes criptantes. La magnitud de este efecto dependerá de los sustituyentes del grupo carbonilo: la velocidad de reducción es menos disminuida en los compuestos aromáticos que en los alifáticos, en concordancia con lo anteriormente expuesto (23)(24). Por el contrario, bajo control de asociación (pares iónicos íntimos) el efecto de los agentes criptantes deberá ser un aumento de la velocidad ya que la nucleofilia del anión se encuentra exaltada. Este es el caso de la adición del enolato de fenilcloroacetato de metilo al benzaldehído en THF a bajas temperaturas ($\leq -80^\circ\text{C}$) (28).

Admitida la complejación del grupo carbonilo por el catión alcalino y su participación en el estado de transición (B.) [8] , Ashby y col. (14), lo representan en forma más detallada mediante dos estructuras geométricas posibles H e I (Figura 2), que suponen una conformación bote y silla, respectivamente.

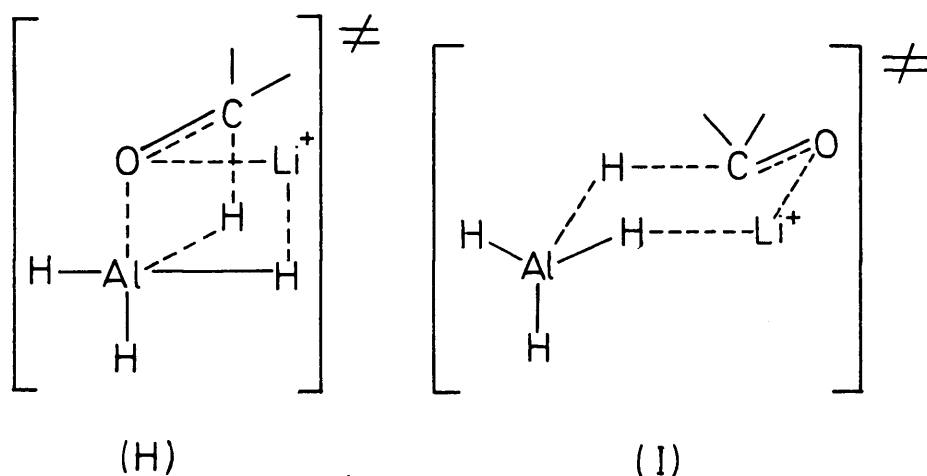


Figura 2

Aunque el estado de transición bote (H) parece menos probable, a primera vista, ya que el orbital del oxígeno no está convenientemente orientado para solapar al lóbulo posterior del orbital Al-H , hay al menos dos factores que apoyan su operatividad. En primer lugar la interacción Al-O puede rebajar la energía de

activación del sistema y dar lugar a un perfil de reacción en que el estado de transición origine directamente el producto final (alcóxido) sin la existencia de una etapa intermedia como sugiere el estado de transición tipo silla (I). Por otra parte en un estado de transición tipo H el átomo de aluminio polivalente implicado tiene cierta libertad de rotación alrededor del eje O-Al-H. Ambas alternativas justifican la participación activa del átomo metálico en el estado de transición pues, como es sabido, la existencia de puentes metálicos de tipo M-H-M estabiliza las estructuras correspondientes. Tales interacciones disminuyen la energía de activación del sistema aunque imponen mayores requerimientos entrópicos. Por ello, la discusión de los parámetros de activación puede ser un criterio definitivo para la aceptación de estos postulados.

1.2.3. *Parámetros termodinámicos del Estado de transición.*

Ashby y col. (14), han determinado la entalpía de activación para la reacción de LiAlH_4 con fenilmesitilcetona (10,5 Kcal), valor considerablemente más bajo que el obtenido en la reacción con NaAlH_4 de esta misma cetona (18,1 Kcal). Este resultado puede ser explicado por la diferencia de polarización del grupo carbonilo como consecuencia de su complejación por el catión metálico en el estado de transición (B)|8|. Así, el ión litio debido a su menor tamaño, puede polarizar más al grupo carbonilo que el ión sodio y, por tanto, el ión hidruro será más fácilmente transferido del átomo de aluminio al átomo de carbono.

Igualmente, el mayor valor negativo de la entropía de activación para el LiAlH_4 (-26,2 u.e.) que para el NaAlH_4 (-5,4 u.e.) en su reacción con dicha cetona, sugiere que el estado de transición para el primer proceso sea considerablemente más ordenado que para el segundo. Esta observación es consistente con la complejación del oxígeno carbonílico por el catión metálico en el estado de transición y con la existencia de un esta

do de transición de seis centros, tal como muestran H e I en la figura 2.

Como en estas estructuras geométricas los enlaces puente Li-H-Al son considerablemente más estables que los enlaces puentes Na-H-Al, el gran valor negativo de ΔS^\ddagger para la reacción con LiAlH_4 en relación a NaAlH_4 , puede ser atribuido, en cierta medida, a la restricción que origina este tipo de interacción en el estado de transición correspondiente.

1.2.4. Efectos cinéticos del cambio isotópico.

En orden a tratar de determinar si la transferencia del hidruro desde el átomo de aluminio al carbono carbonílico es el paso determinante de la velocidad de reacción, se han efectuado diversos estudios sobre el efecto cinético del cambio isotópico con tetrahiduroaluminato de litio tetradeuterado (14)(15), observándose una relación KH/KD : 1,27 (14) y 1,30 - 1,40 (15). Los efectos isotópicos cinéticos para las reducciones con tetrahidruroborato de sodio tetradeuterado (12)(29)(30) dan un valor KH/KD : 0,59 - 0,77, inverso al que cabría esperar de la consideración exclusiva de un efecto isotópico primario.

La interpretación de los valores de KH/KD no es inmediata, porque representan el conjunto de los efectos isotópicos primarios y secundarios. En efecto, puede observarse un efecto cinético secundario de origen isotópico cuando se modifica la constante de fuerza de un enlace en el que participa un isótopo, sin que esta modificación se transforme a lo largo de la coordenada de reacción, como si ocurre en el caso del efecto isotópico primario. Así, los átomos de H que permanecen unidos al heteroátomo de boro o aluminio en el estado de transición, es decir que no se transfieren, son causa de posibles efectos isotópicos secundarios. La consideración de que el cambio de hibridación del heteroátomo a lo largo de la coordenada de reacción, modifica la

constante de fuerza vibracional de estos enlaces, permite efectuar una evaluación relativa de los efectos isotópicos secundarios; el efecto isotópico secundario para el LiAlH_4 resulta ser más pequeño que el debido al NaBH_4 como consecuencia de la mayor rigidez de los enlaces Al-H con relación a los enlaces B-H en el estado de transición. En ambos casos se observa que estos efectos secundarios tienen sentidos opuestos a los primarios.

Por consiguiente, se puede asumir que en la reducción por NaBH_4 el valor inverso ($KH/KD < 1$) es debido a que el efecto primario está totalmente enmascarado por los efectos secundarios, mientras que en el caso de la reducción por LiAlH_4 el valor descrito ($KH/KD > 1$) debe de ser explicado por un efecto isotópico primario que no está totalmente compensado por los secundarios. Con relación a la magnitud absoluta del efecto primario, puede concluirse que si los efectos secundarios son capaces de contrarrestarlo parcial o totalmente, este efecto primario debe ser por sí mismo muy pequeño, probablemente menor que 2 y por tanto consistente con la transferencia del hidruro desde el aluminio al carbono carbonílico como paso determinante de la velocidad de reducción, tanto para un estado de transición parecido a reactivos, como para un estado de transición parecido a productos.

Pasto y Lepeska (31), en un intento para superar estas dificultades, miden los efectos isotópicos del tritio, que permiten anular la ambigüedad del efecto isotópico secundario. Pero esta aproximación no resulta válida por la dificultad que representan las reacciones secuenciales y otra vez es inconcluyente. Al igual que ocurre con los efectos isotópicos debidos al deuterio, los efectos isotópicos del tritio son pequeños y bastante insensibles a la modificación estructural de la cetona ($KH/KT : 3,21 - 3,81$).

Recientemente, Wigfield y col.(32)(33) han efectuado una ra-

cionalización de estos valores, medidos sobre cetonas cíclicas, utilizando agentes reductores del tipo de triterbutoxi-hidruro-aluminato de litio deuterado, lo que permite eliminar la existencia de efectos isotópicos secundarios. Mediante cálculos *ab initio*, estos autores determinan los efectos isotópicos cinéticos primarios (EIC), correspondientes a dos modelos geométricos del estado de transición alternativos (transferencia lineal de hidruro 1 y transferencia cíclica 2) y para las distintas aproximaciones sobre la coordenada de reacción (Figura 3).

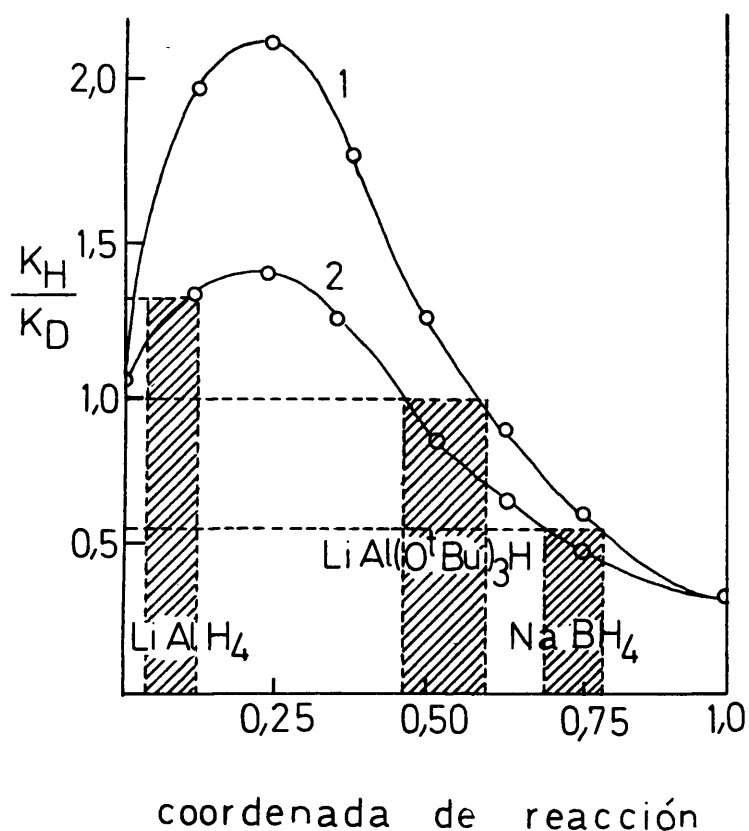


Figura 3

Este análisis teórico permite inferir que un estado de transición parecido a productos deberá manifestar por si mismo un efecto isotópico inverso ($KH/KD < 1$), mientras que un estado de transición parecido a reactivos deberá proporcionar un efecto isotópico normal ($KH/KD > 1$), con independencia de un mecanismo de transferencia del hidruro cíclico 2 o acíclico 1. Por consiguiente, la reducción por $LiAlH_4$, ($KH/KD : 1,3 - 1,4$), será consistente con un estado de transición parecido a reactivos, en uno de los extremos de la coordenada de reacción; la reducción por $NaBH_4$, ($KH/KD : 0,6 - 0,7$), con un estado de transición próximo a productos. En reducción con $LiAl(O^+Bu)_3H$, ($KH/KD : 0,95$), el estado de transición se encontrará situado en la proximidad del punto medio de la coordenada de reacción.

1.2.5. Correlaciones lineales de energía libre.

Con objeto de disponer de datos complementarios acerca de la posición del estado de transición sobre la coordenada de reacción, se han propuesto correlaciones lineales de energía libre del tipo de las de Hammett (34). En efecto, el parámetro ρ de Hammett constituye una medida de la susceptibilidad de un determinado proceso al efecto polar de los sustituyentes sobre el centro de reacción.

Los resultados obtenidos en la reducción de compuestos carbonílicos con tetrahidruroborato sódico [$+2,65(5)$; $+2,95(7)$; $+3,06(8)$; $+2,78(35)$] , hidruro de aluminio [$+0,98(11)$] , triterbutoxi-hidruroaluminato de litio [$+2,13(11)$] y recientemente con hidruro de litio y aluminio [$+1,95(15)$] , muestran en todos los casos valores de ρ positivos, ($\rho > 0$), lo cual es indicativo de que en el estado de transición los sustituyentes atractores de electrones ejercen un efecto estabilizante. Esto significa, que en el estado de transición, el centro de reacción ha adquirido un cierto carácter carboniónico: la distribución de la carga negativa del hidruro se encuentra retenida, en alguna extensión,

sobre el átomo de carbono carbonílico (Figura 4). Por consiguiente, la magnitud de la transferencia electrónica desde el reactivo nucleófilo al sustrato de reacción será una medida indirecta de la posición del estado de transición sobre la coordenada de reacción (36).

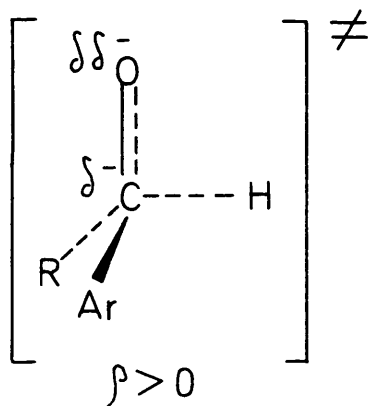
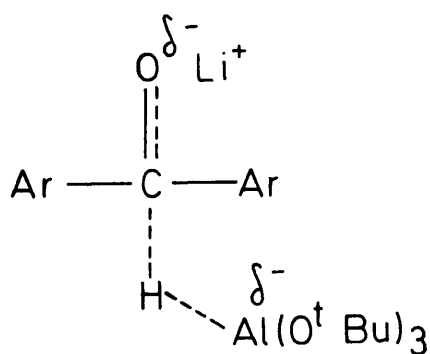


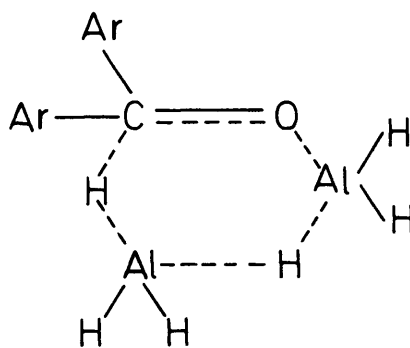
Figura 4

Por otra parte, se observa que la magnitud del parámetro de Hammett varía en función de la naturaleza del hidruro metálico complejo. Los diferentes valores de ρ obtenidos en la reducción de benzofenonas pp^1 -disustituidas con triterbutoxihi-druroaluminato de litio ($\rho : +2,13$) y con hidruro de aluminio ($\rho : +0,98$) en THF a 0°C , son interpretados por Ayres y col. (11), en función de dos situaciones geométricas para uno y otro estado de transición (Figura 5). Evidentemente, estos valores de ρ indican un mayor carácter carboniónico (mayor *re-*tención de la carga negativa) en el átomo de carbono carbonílico del estado de transición J que en el estado de transición K. Dichos autores postulan, en el caso de la reacción con AlH_3 donde la formación y ruptura de los enlaces se produce de un modo casi sincrónico, que el estado de transición será preferentemente de carácter cíclico.

En la reducción con LiAlH_4 en eter dietílico a 25°C ,



(J)

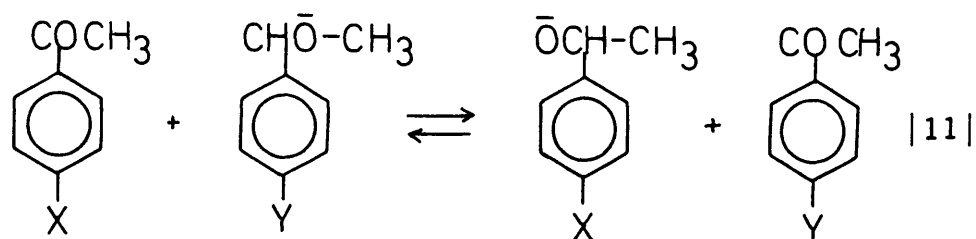


(K)

Figura 5

de cetonas impedidas tales como las fenilmesitilcetonas, el valor de $\rho = +1,95$ obtenido (15), menor que el observado para los restantes hidruros metálicos complejos, será indicativo de un débil carácter carboniónico del carbono funcional en el estado de transición, es decir, de un pequeño desarrollo del enlace C-H y, por tanto, de un estado de transición parecido a reactivos.

Existen otros criterios complementarios que avalan una geometría semejante para los estados de transición. Burnett y Kirk (37), postulan que el elevado valor de $\rho(+3,06)$ obtenido en la reducción de acetofenonas sustituidas con tetrahidrurobato de sodio (8), implica un estado de transición parecido a productos. Para ello determinan el parámetro ρ en la reducción de acetofenonas sustituidas con alcóxidos metálicos alcalinos de 1-feniletanol [11] -obteniendo un valor de 1,45- 1,75, dependiendo de la naturaleza del catión metálico. Debido a la simetría de los reactantes, el estado de transición deberá encontrarse en o cerca del punto medio de la coordenada de reacción. Por consiguiente, el valor de $\rho = +3,06$ para las reducciones con NaBH_4 implicará un estado de transición más ade-



lantado con relación al punto medio sobre la coordenada de reacción. Según este razonamiento, el valor de $\rho = +1,95$ encontrado en la reacción de fenilmesitilcetona con LiAlH_4 (15) significará un estado de transición próximo al origen de la coordenada de reacción.

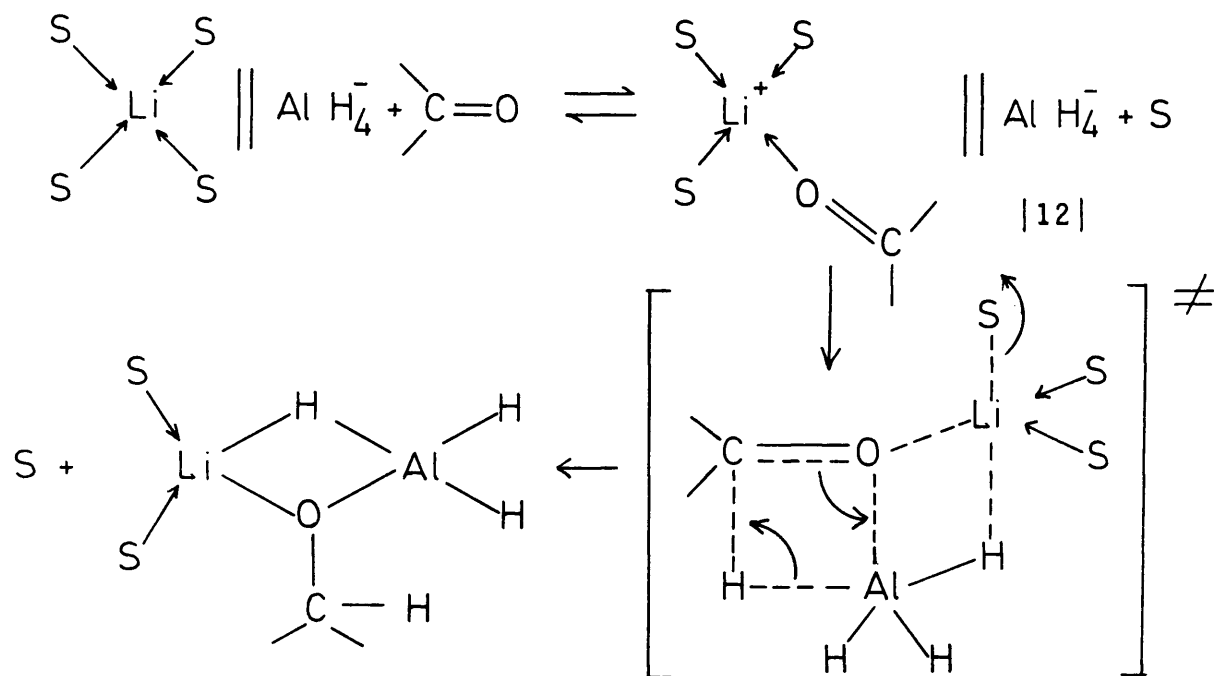
La concordancia obtenida por los diferentes criterios para situar los estados de transición respectivos es aparentemente buena. Wigfield y col. (33), han comparado los valores de ρ obtenidos con distintos hidruros metálicos complejos, con el efecto isotópico cinético y los valores para la entropía de activación (Tabla 2).

TABLA 2

Reductor	ρ	EIC	$\Delta S^\# \text{ cal.gra}$ $\text{do}^{-1} \text{ mol}^{-1}$	Posición del ET [#] (0,00 - 1,00)
NaBH_4	+3,06	0,6-0,7	-42	Parecido a Productos (0,6 - 0,7)
$\text{LiAl}(\text{O}^+\text{Bu})_3\text{H}$	+2,13	0,95	-36	0,4 - 0,5 ó 0,5-0,6
Metal alcóxido	+1,45-1,75	-	-	~0,5
LiAlH_4	+1,95	1,3-1,4	-26	Parecido a reactivos (0,25 - 0,4)

La idea de este espectro de estados de transición esta también justificada por el espectro de las entropías de activación, ya que la mayor pérdida de libertad traslacional es la experimentada en el estado de transición más parecido a productos ($\Delta S_{\text{NaBH}_4}^\# = -42$ vs $\Delta S_{\text{LiAlH}_4}^\# = -26 \text{ cal.grad}^{-1}.\text{mol}^{-1}$).

Finalmente, Ashby y col. (14), proponen un mecanismo consistente con todos los parámetros examinados, representado en [12] y que conjuga el papel catalítico del ión metálico con los parámetros termodinámicos que han sido medidos.



(*) En las condiciones experimentales utilizadas, el LiAlH_4 existe predominantemente como pares de iones separados por el disolvente (F)[2], mientras que el NaAlH_4 aparece como una mezcla de pares de iones separados por el disolvente (F) y de pares de iones en contacto (G)[3].

2. SOBRE LA ESTEREOQUIMICA DE LAS REACCIONES DE ADICION DE HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS A COMPUESTOS CARBONILICOS .

2.1. INTRODUCCION .

El estudio estereoquímico de las reacciones de adición de hidruros metálicos complejos a compuestos carbonílicos persigue la elaboración de una teoría coherente acerca de los factores que determinan la estereoselectividad y que permite, con su conocimiento, modificar la naturaleza del reactivo o las condiciones experimentales de reacción. Tal finalidad está dirigida a la consecución mayoritaria de uno de los dos posibles carbinos diastereoméricos.

La estereoselectividad de estas reacciones, llevadas a cabo bajo control cinético (38), vendrá determinada por diferentes factores de tipo estérico y electrónico que diferencian ambos costados del grupo carbonilo para la aproximación del nucleófilo (ataques A y B , Figura 6).

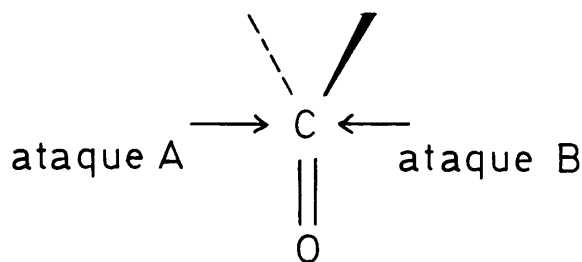


Figura 6

Para mayor claridad en la exposición, se tratarán separadamente los datos referentes a los compuestos carbonílicos cíclicos y los de los sistemas acíclicos, siendo conscientes de que esta distribución es artificial, pues los factores que condicio-

nan la estereoselectividad de los procesos deben ser comunes aun que su análisis resulte más sencillo en los primeros casos que en los últimos. Ello es debido a la mayor ambigüedad conformacional de los compuestos de cadena abierta que hace posible un número de estados de transición diastereotópicos superior a dos.

2.2. SISTEMAS CARBONILICOS CICLICOS.

Desde hace muchos años se ha reconocido que el comportamiento estereoquímico de las ciclohexanonas sencillas frente a hidruros metálicos complejos depende esencialmente del grado de impedimento estérico del grupo carbonilo. Un primer estadio de generalización de los resultados observados en la reducción de estos compuestos carbonílicos aparece en 1953 y es debida a Barton (39): La reducción con NaBH_4 y LiAlH_4 de diferentes derivados de la ciclohexanona proporciona el epímero ecuatorial si el grupo carbonílico no está impedido y el epímero axial si se trata de ciclohexanonas con algún grado de impedimento estérico. Dentro de los límites de que es difícil de establecer cuando se considera impedida o no una ciclohexanona, esta correlación empírica es generalmente válida, y a partir de 1956 aparecen los primeros intentos para su racionalización, que se exponen a continuación.

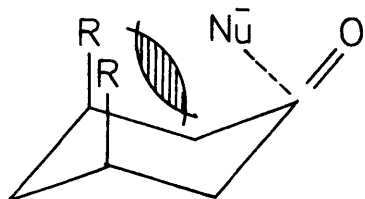
2.2.1. Control de desarrollo de productos - Control estérico de aproximación.

Dauben y col. (40), al estudiar la reducción de varias ciclohexanonas sustituidas con diferentes requerimientos estéricos, postulan que tal tipo de reacciones están gobernadas por dos tipos de factores: Control de desarrollo de productos y Control estérico de aproximación.

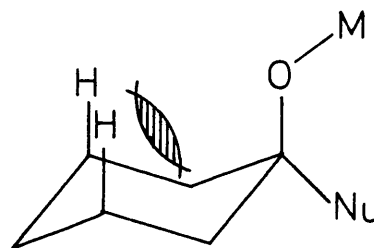
El control de desarrollo de productos (CDP) es operativo en aquellos casos en los que se obtenga un exceso del alcohol más

estable (ecuatorial) y puede describirse como una situación geométrica de los estados de transición competitivos en los que se han desarrollado en bastante grado los enlaces presentes en los productos, y ello no por un control termodinámico del proceso sino por un condicionamiento puramente cinético. Esto supone un estado de transición parecido a productos (Figura 7) y determina la obtención del producto más estable. En todo caso puede descartarse que la estereoselectividad sea debida a un control termodinámico de la reacción, ya que los experimentos realizados, en las condiciones habituales para este tipo de reacciones, demuestran que no se produce equilibración de productos (41).

El control estérico de aproximación (CEA), opera con preferencia en la reducción de cetonas que conducen a un exceso de alcohol axial (más inestable). Ello significa que el factor energético diferencial de los estados de transición competitivos es el diferente impedimento estérico en ambas caras diastereotópicas del grupo carbonilo. El CEA supone un estado de transición parecido a reactivos y, por tanto, la diferencia de estabilidades relativas de los productos finales es despreciable; la relación de productos estará controlada por la facilidad relativa de aproximación del reactivo a una y otra cara del grupo carbonilo (Figura 7).



Interacciones en el Control Estérico de Aproximación.



Interacciones en el Control de Desarrollo de Productos.

Figura 7

Así, la 4-t-butilciclohexanona (42) (Figura 8), es un buen ejemplo de *control de desarrollo de productos*: el alcohol ecuatorial más estable, trans-4-t-butilciclohexanol predomina en la reducción con hidruro de litio y aluminio sobre el diastereómero menos estable, cis (axial), por un factor de 10 a 1. Por el contrario, el concepto de *control estérico de aproximación* es observado en la 3,5,5-trimetilciclohexanona (17) (Figura 8), para la cual el alcohol ecuatorial más estable es ahora el producto minoritario (45%); el alcohol axial, formado por la aproximación del hidruro por el lado ecuatorial menos impedido, es el predominante (55%).

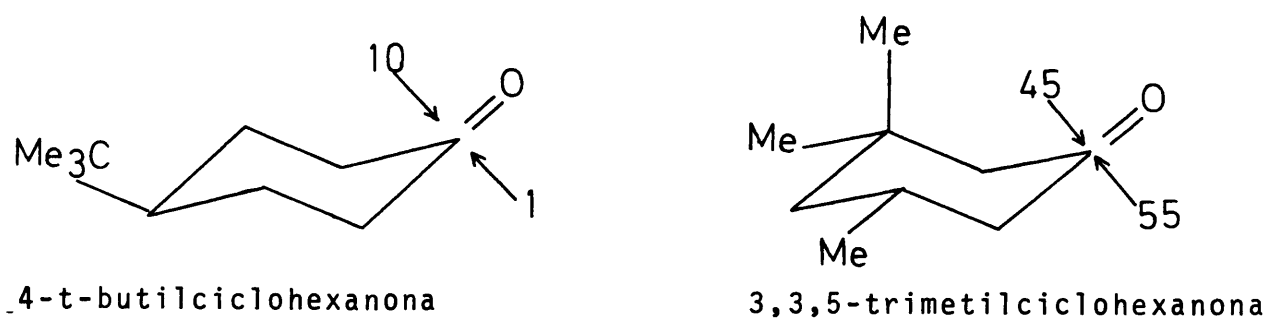


Figura 8

Brown y Deck (43) en perfecta concordancia con el análisis de Dauben, introducen los conceptos de *control de tensión estérica* (CTE), y *control de estabilidad de productos*, (CEP), para evitar la ambigüedad conceptual de los términos originales. En cualquier caso, ambas teorías permiten llegar a la generalización de que las cetonas no impedidas son reducidas a través de un estado de transición parecida a productos y que las impedidas lo son a través de un estado de transición parecido a reactivos.

Una objeción inicial a los presupuestos anteriores resulta de la observación del entorno C₁, C₂ y C₃ del grupo carbonilo, que resulta ser semejante en el caso de la 4-t-butilciclohexanona y de la 3,3,5-trimetilciclohexanona (Figura 8), para las cuales se proponen estados de transición diferentes.

De un modo general puede decirse que mientras la existencia del control estérico de aproximación ha sido aceptado para este tipo de reacciones y otras muchas de diferente naturaleza, el concepto de control de desarrollo de productos ha resultado más difícil de comprobar, y se han efectuado un gran número de investigaciones con objeto de demostrar o anular su aplicabilidad.

ElieI y col. (9)(13) han puesto de manifiesto la existencia del control estérico de aproximación, midiendo las constantes específicas de velocidad para el ataque axial y ecuatorial de diversas ciclohexanonas metilsustituídas. Estos autores llegan a la conclusión de que la presencia de un grupo metilo axial en C_3 y/o C_5 (3,3,5-trimetilciclohexanona) disminuye la constante de velocidad para el ataque axial en comparación a la de 4-t-butilciclohexanona, mientras que la velocidad para el ataque ecuatorial resulta ser exactamente la misma para ambas cetonas. Estos resultados no son consistentes con la predicción del control de desarrollo de productos, para el cual un grupo metilo axial (C_3 y/o C_5) deberá disminuir la velocidad de ataque ecuatorial por cuanto que la interacción $(Me-O)_{1,3\sin-axial}$ alcanzaría un elevado grado de desarrollo según este ataque.

Posteriormente, Ashby y Noding (44) vuelven a analizar la validez del concepto de control de desarrollo de productos, utilizando sistemas bicíclicos rígidos, que permiten eliminar cualquier otro posible factor implicado en el curso estereoquímico de la reducción. A partir de las velocidades relativas de formación de los correspondientes alcoholes *sin* y *anti*, estos autores determinan que no existe ninguna evidencia significativa sobre la existencia de control de desarrollo de productos en la reducción de cetonas por hidruros metálicos simples y complejos.

Más recientemente, Min Hon Rei (45), siguiendo el concepto de dualidad de mecanismos, desarrolla un tratamiento semiempírico que permite el análisis de las contribuciones del CEA y del CDP, basado en los resultados obtenidos en las reacciones

de adición de tetrahidruroaluminato de litio a un número grupo de cetonas cíclicas. Para realizar este análisis introduce dos parámetros $\Delta\sigma$ e $\Delta\Pi$. El primero está relacionado con la contribución energética diferencial del nucleófilo en su aproximación a una u otra cara diastereotópica del grupo carbonilo, y el segundo supone una contribución de la inestabilidad relativa de los productos que puede aparecer, cualquiera que sea la posición del estado de transición sobre la coordenada de reacción, siempre que la estabilidad de ambos productos diastereoméricos sea bastante diferente. Así una correlación lineal de la estereoselectividad observada en función de ambas contribuciones, permite demostrar la existencia de control de desarrollo de productos en las reacciones de adición de LiAlH_4 a ciclohexanonas.

En el mismo trabajo, el autor destaca la no aplicabilidad de este análisis a la serie acíclica en función del parámetro $\Delta\Pi$, por no ser suficientemente distintos, en cuanto a la estabilidad, la pareja de alcoholes diastereoméricos que se obtienen. Desde un punto de vista teórico, no puede ser establecido que con los sistemas acíclicos la contribución de $\Delta\Pi$ sea nula; hay que tener en cuenta que en este caso $\Delta\Pi$ debe ser tomado como una medida de la diferente estabilidad termodinámica de los conformeros de los alcóxidos finales que se producen a través de los caminos de reacción menos energéticos.

Como consecuencia de la incertidumbre que procura la existencia del control de desarrollo de productos, en la última década se ha sustituido esta racionalización por diversos efectos (conformacionales, polares u orbitalarios) operativos sobre los estados de transición parecidos a reactivos. A continuación se van a examinar las interpretaciones basadas exclusivamente en efectos de naturaleza estérica, remitiéndose el estudio del control esteoreoelectrónico en dichos sistemas a un apartado posterior (apartado 2.4).

2.2.2. Efecto de compresión de Ritcher.

Ritcher (46) considera la importancia estérica que presentan los hidrógenos axiales en C_2 y C_6 . Para ello se basa en que el grupo carbonilo no está simétricamente colocado entre los hidrógenos axiales y ecuatoriales del C_2 y del C_6 ; de hecho, el grupo carbonilo se encuentra parcialmente eclipsado por los hidrógenos ecuatoriales. Por consiguiente, el ataque axial de un grupo entrante (formando un ángulo de 90° con el grupo CO) no estará impedido por los hidrógenos ecuatoriales de C_2 y C_6 , mientras que el ataque ecuatorial de dicho grupo puede estar significativamente impedido por los hidrógenos axiales del C_2 y del C_6 (Figura 9).

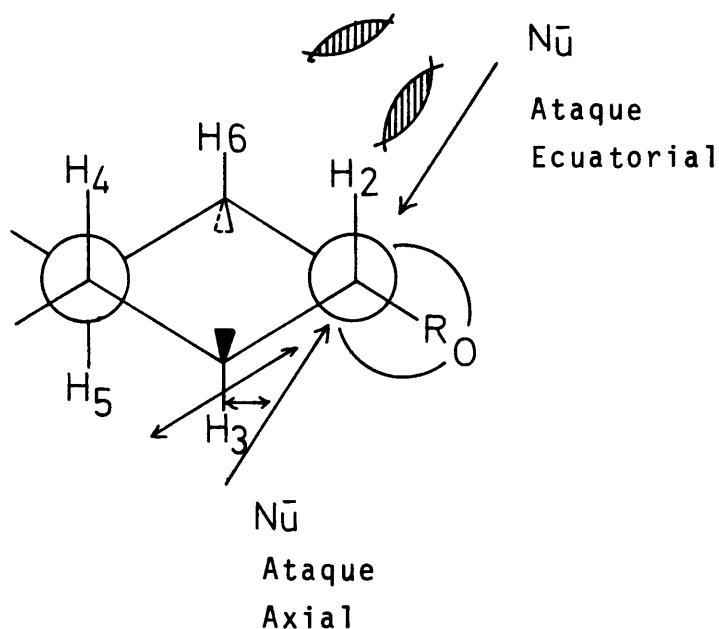


Figura 9

Este razonamiento justifica la relación de diastereómeros obtenida como un balance entre los efectos de los sustituyentes axiales en C_2 y C_6 (que impiden el ataque ecuatorial) y los

sustituyentes axiales en C₃ y C₅ (que impiden el ataque axial).

2.2.3. Tensión torsional.

Cherest y Felkin (47) (ver apartado 2.3), considerando que no deben de existir diferencias mecanísticas fundamentales en la reducción con hidruros metálicos complejos de cetonas impedidas y no impedidas, postulan un estado de transición inequívocamente si milar al estado inicial (Figura 10). La estereoselectividad obser vada, se interpreta como resultado de la competencia entre dos

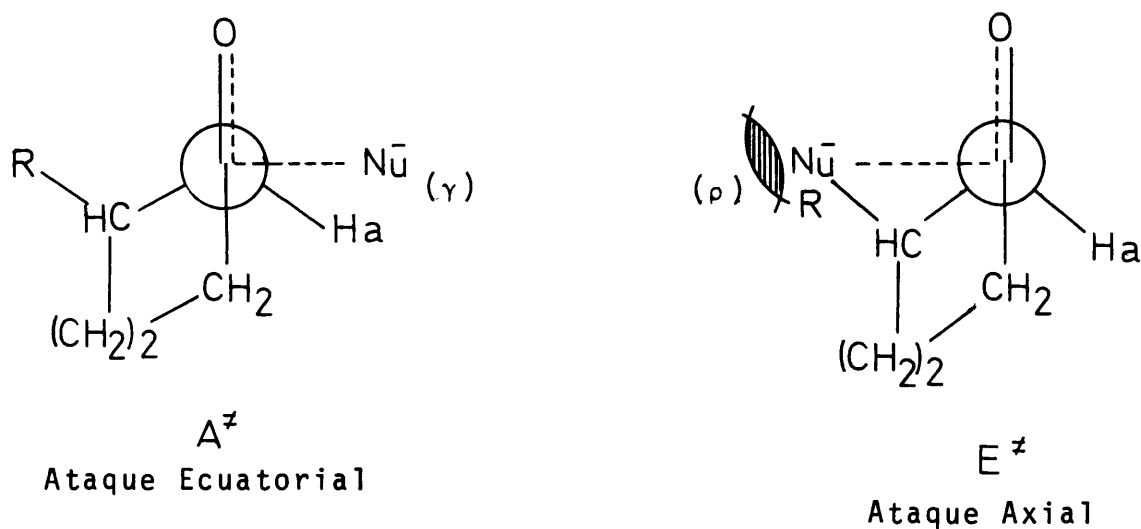


Figura 10

magnitudes: la tensión torsional, (γ) asociada al estado de transición A^{\ddagger} que da lugar al epímero axial y la tensión estérica, (ρ) implicada en el estado de transición E^{\ddagger} que pro porciona el carbinol ecuatorial. Así, cuando $R = H$, como en 4-t-butilciclohexanona, la tensión torsional resulta mayor que la interacción estérica y, por tanto, se produce preferentemente el ataque axial. Cuando $R = Me$, como en 3,3,5-trimetilci-clohexanona, el impedimento estérico para el ataque axial es ma

yor y el ataque ecuatorial se produce en mayor extensión.

De todas las posibles teorías, esta ha sido una de las que ha recibido mayor aceptación, ya que permite una generalización de la estereoquímica de reducción para todos los sustratos de naturaleza carbonílica, independientemente de su carácter cíclico o acíclico, cuya validez ha sido ampliamente confirmada.

2.2.4. Interpretación de Wigfield y Gowland.

Wigfield y Gowland (48) establecen que cuando el nucleófilo entra por el costado ecuatorial interacciona con dos hidrógenos axiales (C_2 y C_6) y con el enlace C_4 axial, mientras que solamente lo hace con dos hidrógenos axiales (C_3 y C_5) cuando entra por el costado axial. Con este razonamiento y los recientes datos que se han dado para el ángulo de ataque (valor superior a 90° (49)), sugieren que la influencia estérica del enlace axial en C_4 puede ser tan importante como la de los hidrógenos en C_2 y C_6 .

Según esta racionalización, el ataque preferente será por la cara axial como resultado de los factores estéricos diferenciales que se ofrecen a una y otra vía de ataque (Figura 11).

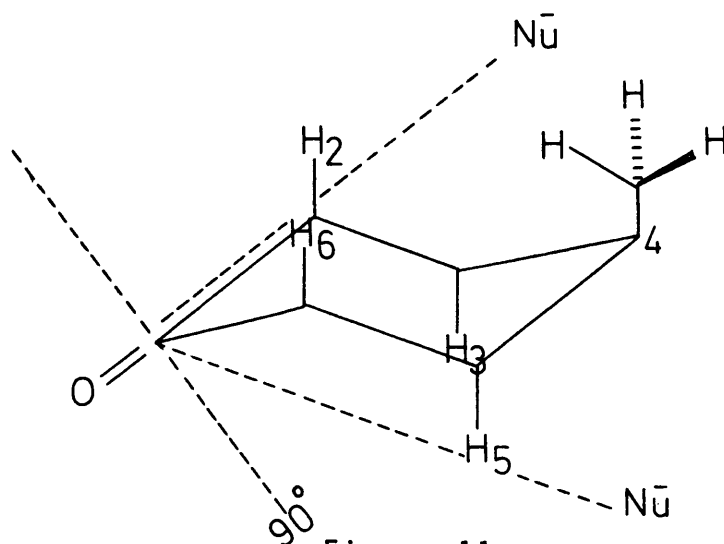
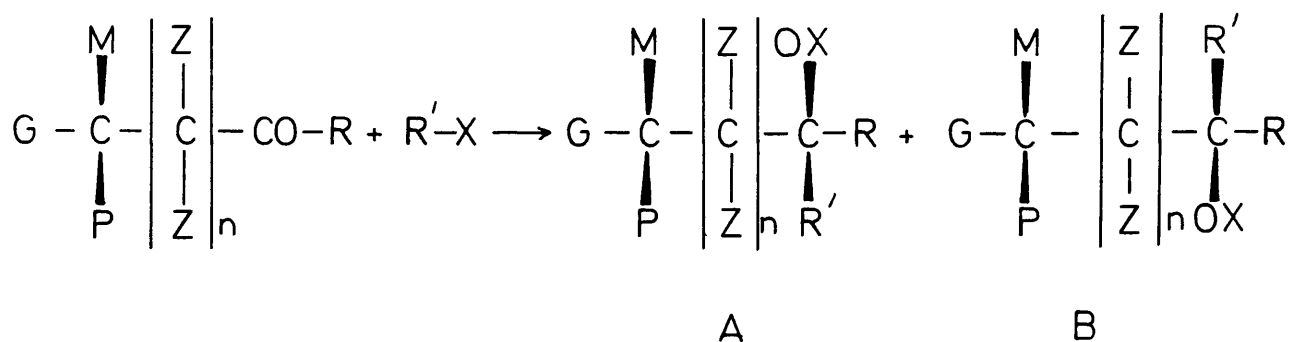


Figura 11

2.3. SISTEMAS CARBONILICOS ACICLICOS *n*-QUIRALES: INDUCCION ASIMETRICA.

Las dificultades que ofrece el análisis conformacional de los compuestos carbonílicos acíclicos hace más compleja la discusión de resultados y han sido muchas y muy diversas las bases aparecidas para su racionalización.

En los casos en que el ataque de un nucleófilo sucede bajo la influencia de un elemento quiral-disimetría del sustrato o en el resto unido al hidruro que se transfiere, quiralidad del disolvente, etc.- la reacción transcurre estereoselectivamente. Los estudios más numerosos y exhaustivos son los que corresponden a la influencia estereodiferenciadora de un centro quiral en el sustrato sobre el ataque del nucleófilo-aquiral a una u otra cara diastereotópica del grupo carbonilo. Con objeto de sistematizar el tratamiento se acostumbra a representar el sustrato quiral mediante un simbolismo que tiene en cuenta la gradación de tamaño de los grupos que conforman ese centro de asimetría, pequeño (P), mediano (M) y grande (G). El ataque del reactivo por una u otra cara del centro proquiral proporcionará los dos compuestos diastereómeros A y B [13].



[13]

La mayor abundancia de datos corresponde a aquellos casos en que $n = 0$ y dado que el centro inductor se sitúa contiguo al grupo carbonilo, se considera como de *inducción asimétrica* 1-2 .

Este es nuestro caso y a el dedicaremos la revisión más amplia, aunque los métodos predictivos sean extensibles a todas y cada una de las posibilidades que se infieren del valor de n . De hecho, es abundante la literatura acerca de la inducción 1-3 ($n = 1$).

2.3.1. Tratamiento cuantitativo: Principio de Curtin-Hammett y su generalización.

Si la libertad conformacional del sustrato está ampliamente restringida, la formación de carbinos diastereoméricos transcurre a través de los estados de transición $ET_A^\#$ y $ET_B^\#$ significados por el ataque del reactivo nucleófilo a las caras proquirales del centro de reacción. En este caso la relación de productos N_A/N_B viene dada por la ecuación [14], que constituye la expresión del Principio de Curtin-Hammett (50), donde N_A/N_B representa la relación de fracciones molares de los diastereómeros A y B, y $G_A^\#$ y $G_B^\#$, son los contenidos de energía libre de los estados de transición conducentes a A y B.

$$N_A/N_B = \frac{e^{-G_A^\#/RT}}{e^{-G_B^\#/RT}} \quad |14|$$

Según esto la evaluación de la inestabilidad relativa de los estados de transición permite el cálculo de la estereoselectividad.

Este principio tiene validez siempre que la barrera de interconversión de los conformeros que describen el sustrato inicial sea de orden muy inferior a la barrera energética del proceso químico. Sin embargo, su aplicación en la predicción de la estereoselectividad está limitada a la consideración de dos únicos estados de transición como es el caso de las cetonas cíclicas monoconformacionales, capaces de conducir a dos alcoholes diaste-

reómeros, cis y trans. No obstante el análisis de los resultados encontrados para la inducción asimétrica 1-2 y 1-3 reclama el considerar más de dos estados de transición y abordar la generalización del esquema cinético para verificar su tratamiento matemático.

Fernández-González y Pérez-Ossorio (51), han resuelto el problema de la participación de varios posibles estados de transición derivados de cualquier modelo de inducción asimétrica, mediante el desarrollo matemático del esquema cinético indicado en la Figura 12.

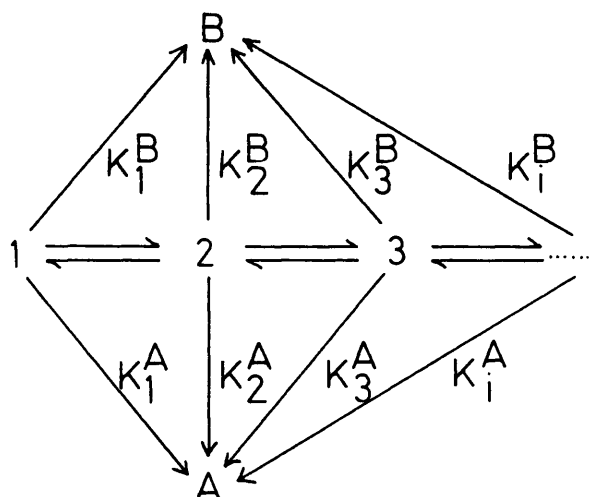


Figura 12

Donde 1 , 2 , 3 , etc., son los conformeros de partida en que se puede considerar poblado el sustrato inicial; A y B son los productos formados competitivamente a partir de 1 , 2 , 3 , etc. y K_i las correspondientes constantes específicas de velocidad para su formación.

Partiendo de que la velocidad de formación de cada producto

es la suma de las velocidades de los procesos parciales que conducen al mismo, estos autores llegan a la expresión [15] que constituye la formulación del Principio de Curtin-Hammett generalizado.

$$N_A/N_B : \sum_i e^{-G_i^{A\#}/RT} / \sum_i e^{-G_i^{B\#}/RT} \quad [15]$$

siendo N_A/N_B la relación de fracciones molares de los diastereómeros A y B, y $G_i^{A\#}$, $G_i^{B\#}$ los contenidos de energía libre de los estados de transición conducentes a A y B a partir de cada conformero i.

Según esta expresión, bastará conocer las inestabilidades diferenciales en los estados de transición conducentes a ambos diastereómeros para poder predecir la estereoselectividad; es decir, $G_i^{A\#}$ y $G_i^{B\#}$ no representan necesariamente un nivel absoluto de contenido energético para cada uno de los estados de transición que se formulen, si no la contabilización de todas las interacciones de los mismos estados de transición, relativas a un nivel hipotético donde tales diferencias no se dieran. La consideración en el cálculo de aquellas interacciones comunes a todos y cada uno de los estados de transición conducentes a los diastereómeros A y B, equivaldría a desplazar el nivel energético de referencia, pero ello no afectaría al resultado, ya que se cancelaría el término exponencial correspondiente en el cociente que define la estereoselectividad - ecuación [15].

La condición previa para la aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado, sigue siendo la rápida interconversión de los conformeros de partida, ya que el no cumplimiento de esta premisa requiere la utilización de expresiones más complejas que [15] (52). Como las barreras de rotación para los conformeros que constituyen la población conformacional de nuestros sustratos, son de un orden no superior a 3,5 Kcal/mol y las reaccio

nes de reducción con hidruros metálicos complejos presentan una energía de activación de 8 a 15 Kcal/mol (53)(54) a temperaturas próximas al ambiente, existe un margen suficientemente amplio para su aplicabilidad.

Ambos autores proponen un método, para predecir la inducción asimétrica en las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales, que consta de las siguientes etapas:

- I) Elección de un modelo geométrico de estado de transición.
- II) Definición de todos y cada uno de los estados de transición que formalmente pueden ser considerados por el ataque a uno u otro costado del grupo carbonilo en cada conformero ($n^{\circ} ET^{\#}: 2 \times 3^{n+1}$).
- III) Análisis de las interacciones que inestabilizan diferencialmente los estados de transición definidos.
- IV) Evaluación del contenido energético de dichas interacciones y cálculo de los distintos niveles $G_i^{A\#}$ y $G_i^{B\#}$, respecto a un mismo nivel de referencia.
- V) Aplicación de la ecuación |15|.

La expresión |15| y el método, en general, supone un instrumento enormemente útil para el estudio teórico de la inducción asimétrica. Pérez-Ossorio y col. lo han aplicado a un número abundante de resultados experimentales y al análisis de premisas físicas de estados de transición, con notable éxito.

2.3.2. Modelos teóricos para el análisis de la inducción asimétrica.

La acumulación de resultados experimentales sobre la in-

ducción asimétrica observada en las reacciones de adición nucleófila a sustratos carbonílicos quirales o proquirales, ha permitido formular una serie de reglas o modelos teóricos, cuya revisión bibliográfica se expone a continuación.

2.3.2.a. Modelo de Cadena Abierta de Cram.

Este modelo (55), aparecido en 1953, constituye la primera racionalización acerca de la inducción asimétrica 1-2 ; más adelante el propio autor amplía su tratamiento a la inducción asimétrica 1-3 , (56).

Cram postula la existencia de una geometría para el estado de transición en la que el grupo carbonilo, coordinado con el resto electrófilo de la entidad reactiva, se dispone en posición sesgada con relación a los sustituyentes de menor tamaño que configuran el centro quiral adyacente, con objeto de ofrecer la mínima repulsión de origen estérico. El ataque del resto nucleófilo R' se lleva a cabo por una u otra cara del grupo funcional, dando lugar preferentemente aquel compuesto diastereomérico que se forme por el costado menos impedido a este ataque; este diastereómero (A en la Figura 13) es el que predomina en la relación de productos A/B .

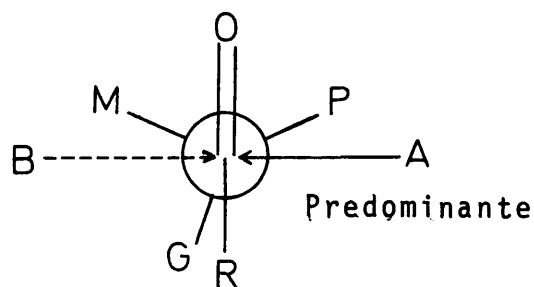


Figura 13

El modelo de Cram ha tenido abundante éxito predictivo; no obstante, las excepciones encontradas en su aplicación decidieron ahondar más en su análisis y fueron Pérez-Ossorio y Gossauer (57), García-Martínez (58) y Quiroga-Feijoo (59), entre otros, quienes aportaron evidencias teórico-prácticas sobre su incumplimiento. Un criterio definitivo para la objeción de este modelo lo constituyen los datos proporcionados por Karabatsos (60) sobre el análisis conformacional de compuestos carbonílicos, que establecen que la conformación más poblada para el sustrato es la que situa al grupo carbonilo eclipsado con alguno de los grupos alquilo del centro quiral. Siendo así, y teniendo presente que en el estado de transición propuesto por Cram (Figura 13), se desarrollan interacciones 1,2 entre el reactivo y los sustituyentes del sustrato, este estado de transición no debe corresponder a una situación de mínima energía.

2.3.2.b. Modelo de Karabatsos.

Karabatsos establece, a partir de los datos obtenidos del equilibrio conformacional de sustratos carbonílicos α -quirales y sus derivados azometínicos (60), un modelo teórico que permite el cálculo de la estereoselectividad en los procesos de adición nucleófila (61). La naturaleza del estado de transición se postula como parecida a reactivos dado el grado de exotermicidad de estas reacciones. De acuerdo con el postulado de Hammond (62) y teniendo en cuenta la irreversibilidad del proceso, este debe conducirse por estados de transición diastereoméricos similares a los reaccionantes. En concordancia con el análisis de los sustratos carbonílicos, el ataque del nucleófilo debe suceder según una disposición en la que se minimicen las interacciones estéricas presentes en el sustrato y según un ángulo de 90° en relación al $C=O$.

Sobre esta base, de los tres posibles estados de transición conducentes al diastereómero denominado A (I,II,III, Figura 14) I es el que ofrece menor repulsión estérica entre sus grupos.

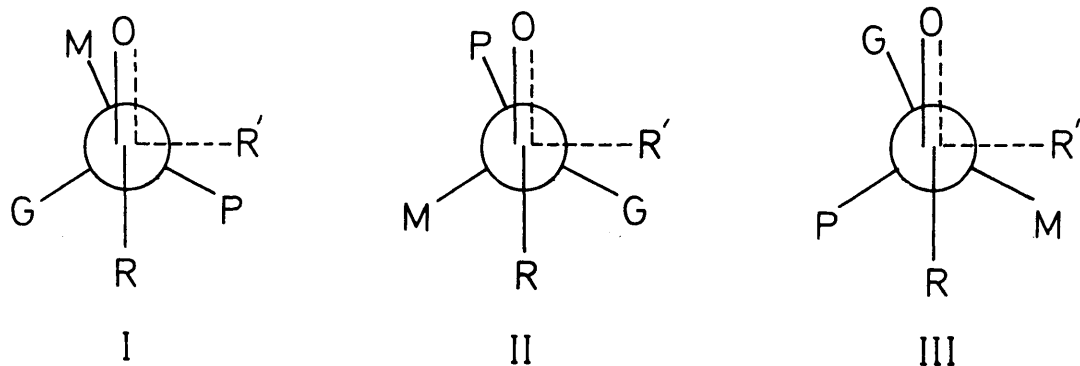


Figura 14

Con un argumento similar, IV deberá ser el más estable de los tres estados de transición (IV , V y VI , Figura 15) , que originan el diastereómero B .

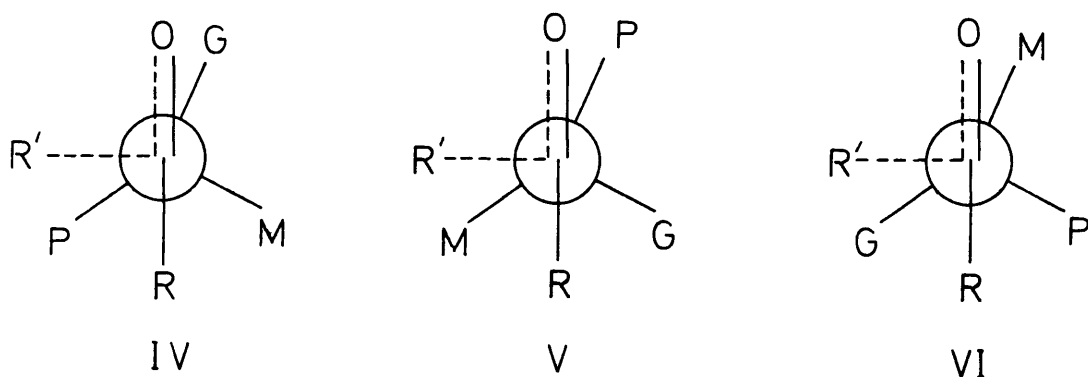


Figura 15

Este resultado puede ser formulado, por tanto, en términos de que el estado de transición que controla la estereoselectividad es aquél que tiene el grupo más pequeño P , más próximo al grupo entrante R' . Mediante simplificaciones basadas en la evaluación y cancelación de interacciones de origen estérico, este mismo autor, desarrolla una predicción semicuantitativa de la estereoselectividad basada en el balance de las interac-

ciones $(M-O)_I$ y $(G-O)_{IV}$, que pueden ser conocidas por datos de RMN en el estado fundamental (60). Sobre la base de estos argumentos y la evaluación de dichas interacciones, Karabatsos ha constatado más de 30 casos. La concordancia, si no cuantitativa, es precisa en cuanto al sentido de la estereoselectividad y aproximadamente válida en cuanto a su magnitud (63),(64).

Las principales objeciones a este modelo resultan de las drásticas simplificaciones introducidas y que comportan un resultado idéntico en la estereoselectividad cualquiera que sea la naturaleza de R y R'. Para subsanar estas críticas, dicho autor establece posteriormente (65), que esta relación de productos predicha A/B solamente es significativa en aquellos casos donde el reactivo coordinado al oxígeno tiene la estructura 1 (Figura 16) (donde el tamaño efectivo de R es más pequeño que el del centro inductor abc). Si por el contrario, la disposición del oxígeno coordinado es según 2 (Figura 16) (donde el tamaño efectivo de R es mayor que el del centro inductor abc), los estados de transición de mínima energía deberán ser VII y VIII; resultando en este último caso, un modelo semejante al de Cram (apartado a), donde la relación de productos diaste-

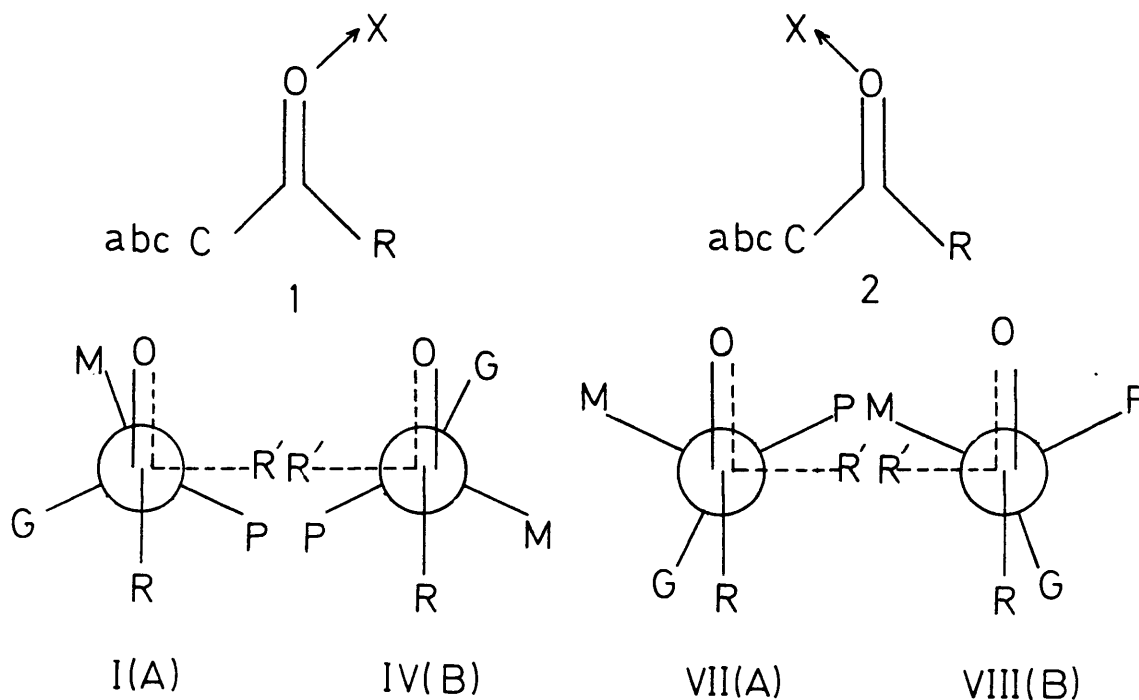


Figura 16

reoméricos A/B esta controlada principalmente por la magnitud relativa de la interacción $(R' \rightarrow P)_{VII}$ frente a $(R' - M)_{VIII}$; relación que debe ser sustancialmente más grande que la que resulta de la comparación de I frente a IV.

2.3.2.c. Modelo de García-Martínez y Pérez-Ossorio.

García-Martínez y Pérez-Ossorio (58), han desarrollado en términos matemáticos un nuevo modelo. Estos autores, siguiendo a Karabatsos, postulan la existencia de tres estados de transición parecidos al estado inicial, en los que la entrada del reactivo ocurre por el costado menos impedido y según ángulos descritos en la figura 17. De este modo, I y II son los estados de transición que originan el diastereómero A, mientras que la formación de B ocurre desde III.

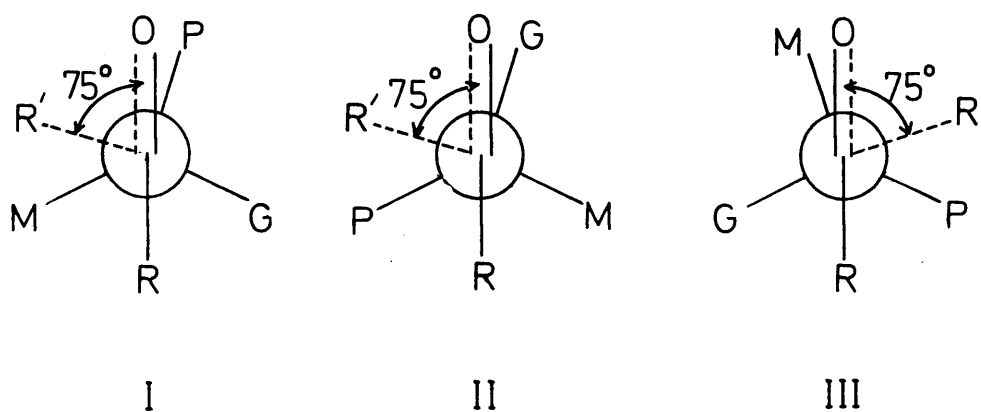


Figura 17

El desarrollo matemático de este modelo conduce a la expresión [16], donde N_A/N_B es la relación molar en que se forman los diastereómeros A y B; K_i^A/K_i^B son los cocientes entre las correspondientes constantes específicas de velocidad en los conformeros I, II y III, y G_i representa el contenido energético libre de los mismos.

$$N_A/N_B = K_I^A/K_{III}^B \cdot \exp(G_{III}-G_I)/RT + K_{II}^A/K_{III}^B \cdot \exp(G_{III}-G_{II})/RT \quad |16|$$

Los autores estiman que los cocientes de las constantes específicas de velocidad son independientes de la naturaleza de R -para R simétrico- y, siendo así, si se dispone de datos sobre el equilibrio conformacional a la temperatura de reacción y en el mismo disolvente utilizado para ella, los resultados estereoquímicos encontrados para dos sustratos con diferencias en la naturaleza de R, permitirán plantear un sistema de dos ecuaciones |16| con dos incógnitas, K_I^A/K_{III}^B y K_{II}^A/K_{III}^B que, una vez deducidas, podrán ser utilizadas para predecir la estereoselectividad para cualquier sustrato de esa misma serie.

El alcance de esta expresión fue puesto de manifiesto al justificar, tanto el éxito predictivo del modelo de Cram, como las anomalías que presenta su aplicación. Su utilidad práctica está, no obstante, condicionada al conocimiento del equilibrio conformacional del sustrato.

2.3.2.d. Modelo de Fernández-González y Pérez-Ossorio.

Sobre las bases asentadas con anterioridad por García-Martínez y Pérez-Ossorio (apartado c), Fernández-González ha establecido un modelo (51) que, más que novedad, supone un refinamiento geométrico del anterior, para lo cual se efectúan consideraciones muy precisas basadas en las interacciones que contribuyen a inestabilizar diferencialmente los estados de transición diastereómeros.

Estos autores, de un modo similar a Karabatsos (apartado b), postulan una geometría para el estado de transición parecida a los reactivos y, en principio, no desestiman la posibilidad de que a partir de cada conformero inicial puedan producirse los dos

diastereómeros. Al introducir un tratamiento cuantitativo generalizado para la inducción asimétrica (apartado 2.3.1.) no son precisas simplificaciones *a priori*, como consideran los modelos anteriores.

Dicho modelo no compromete a los anteriormente citados, aunque la posibilidad de tratamiento matemático le lleva a postular una geometría más definida que es la esquematizada en la Figura 18.

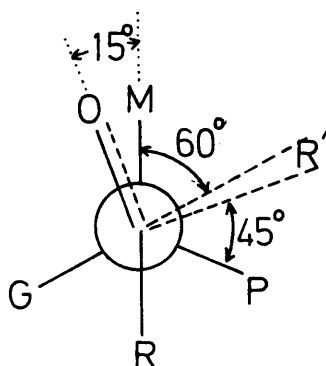


Figura 18

La aproximación del reactivo se hace siguiendo una trayectoria contenida en el plano bisectriz del agrupamiento CO y según un ángulo que se estima de compromiso entre la interacción estérica con los sustituyentes en α y la interacción polar de la nube electrónica del grupo carbonilo. La evaluación energética de todas y cada una de las interacciones estéricas presentes en los estados de transición considerados y la aplicación del método descrito en el apartado 2.3.1 al análisis de un gran número de resultados experimentales, confiere una gran validez al modelo.

2.3.2.e. Modelo de Felkin.

Felkin y col., de manera independiente, enuncian un nuevo modelo (47 a,b) para explicar la inducción asimétrica, sobre la crítica de las limitaciones de los modelos de Cram y Karabatsos, en lo que respecta a los diferentes resultados experimentales encontrados entre ciertos procesos de adición a cetonas cíclicas y de cadena abierta.

Con objeto de minimizar las tensiones torsionales (tensión de Pitzer) que se desarrollan entre los enlaces en formación y los que configuran el centro inductor, los autores postulan la entrada del nucleófilo formando un ángulo de 60° con los grupos flanqueantes. Adicionalmente suponen un ataque del nucleófilo según una dirección perpendicular al grupo carbonilo (control estereoelectrónico de la aproximación). Con estas premisas seleccionan seis estados de transición, aquellos que se describen en la Figura 19. De estos, dos estados de transición A_1^\ddagger y B_1^\ddagger serán relativamente los menos inestables dado que el grupo

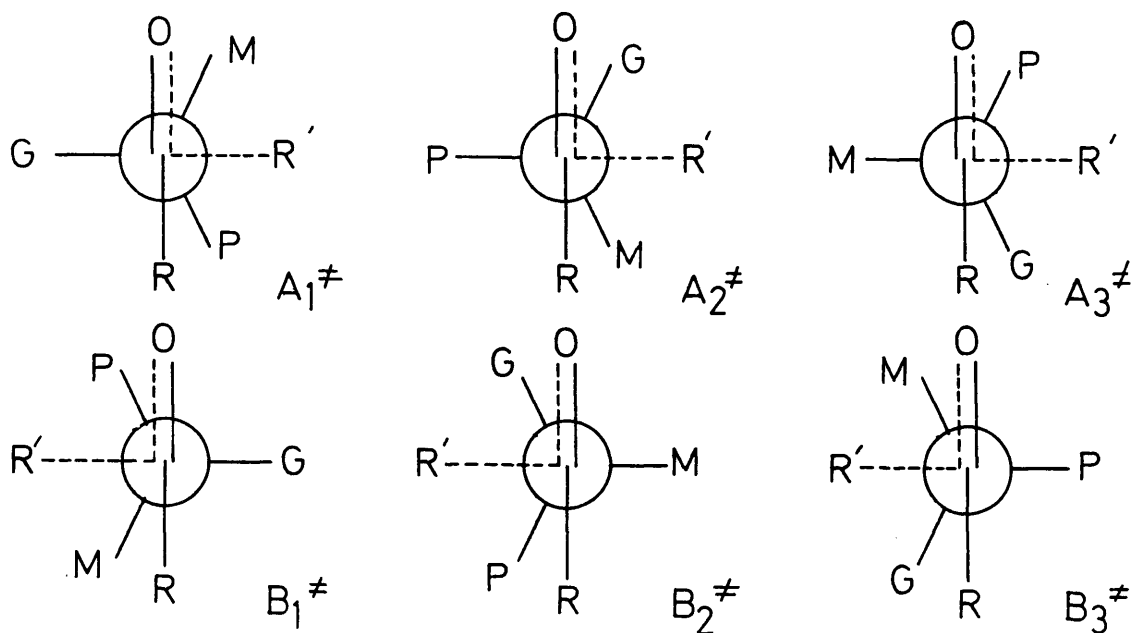


Figura 19

G , el más voluminoso, no ofrece interacción estérica alguna a la entrada del nucleófilo así como con los enlaces adyacentes del centro de reacción. Cuando las diferencias de volumen estérico no son extremas, $B_2^\#$ puede resultar competitivo y en mayor medida que $A_3^\#$, ambos con el grupo mediano en situación antiperiplanar con respecto al nucleófilo R' . Esto es así porque las interacciones de los grupos unidos al centro inductor con el resto R son más importantes que las de éstas con el grupo $C = O$. Siendo así, $B_2^\#$ puede competir con $A_1^\#$ para decidir el sentido de la estereoselectividad en los casos en que el tamaño estérico del grupo G y M no sean muy diferentes u otros factores de tipo electrónico se superpongan en la estimación de la estabilidad diferencial (ver apartado 4.2).

Entonces, de un modo general, el estado de transición preferido será $A_1^\#$. La estereoselectividad de las reacciones se incrementará cuando los grupos G ó R' se hagan más voluminosos, ya que esto aumentará la tensión en $B_2^\#$ (relativa a $A_1^\#$) y también cuando el tamaño de R aumente ya que lo hace la tensión en $B_1^\#$. Inversamente, si se reduce el volumen de R , caso de los aldehídos ($R = H$) , la relación A/B deberá disminuir.

Felkin y col. (47 c,d), generalizan el modelo precedente a las cetonas cíclicas (ver apartado 2.2), ya que lógicamente el mecanismo debe ser el mismo para ambos tipos de estructuras. Sin embargo, mientras que en el caso de un sustrato acíclico la tensión estérica y torsional pueden ser simultáneamente minimizadas por libre rotación, esto no es posible en el caso de las ciclohexanonas, por lo que su comportamiento vendrá determinado por la magnitud de la tensión torsional en el estado de transición $A^\#$ y de la tensión estérica en el estado de transición $E^\#$, según se observa en la Figura 20.

Así, cuando R y R' son pequeños, la tensión estérica en el estado de transición $E^\#$ será inferior a la tensión torsional en el estado de transición $A^\#$, y esto dará como resultado la

un lado, y acíclicas, por otro, sin que sea necesario asumir un cambio en el estado de transición preferente.

2.4. CONTROL ESTEREOELECTRONICO DE LA ADICION NUCLEOFILA AL GRUPO CARBONILO.

2.4.1. *Los efectos electrónicos en el análisis de la inducción asimétrica.*

La insuficiencia de los modelos teóricos enunciados anteriormente para explicar los resultados estereoquímicos obtenidos en las reacciones de adición nucleófila al grupo carbonilo, ha llevado a la consideración de efectos de origen electrónico. Con estas bases se han postulado algunas aproximaciones que a continuación se describen.

2.4.1.a. Modelo cíclico de Cram.

La elevada estereoselectividad observada en las reacciones de adición nucleófila de α -hidroxi, α -alcoxi ó α -aminocetonas junto con el no cumplimiento de la regla de Cram o modelo de cadena abierta para alguno de estos casos, llevó al propio autor a enunciar un nuevo modelo (66) para estas situaciones. Ello supone considerar una única conformación reactiva, visualizada en la Figura 21, según la cual el centro básico en α coordina simultáneamente al C=O el resto metálico del nucleófilo, configurando un estado de transición cíclico. El ataque se produce según el costado menos impedido estéricamente, es decir por la cara flanqueada por el grupo más pequeño.

No obstante, la extensión de las predicciones a estas series no deja de ser conflictiva ya que los requerimientos entrópicos de los estados de transición de este tipo son elevados y, por otra parte, se han observado inversiones en la estereoselectividad prevista para ciertos casos (67).

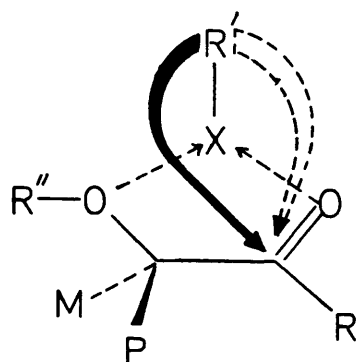


Figura 21

2.4.1.b. Modelo dipolar de Cornforth.

La racionalización de los resultados estereoquímicos de adición nucleófila a compuestos carbonílicos α -halogenados no ha podido efectuarse sobre la base del modelo cíclico de Cram. Esto motivó la aparición del modelo dipolar de Cornforth (68), basado como indica su nombre en el hecho de que la estabilidad adicional que supone la coordinación del metal de la especie nucleófila con los dos heteroátomos esta compensada por una interacción de dipolos. En efecto, la polarización del enlace C-W (W:heteroátomo) reducirá la del enlace $C=O$; este efecto de campo intramolecular deberá oponerse, en la conformación eclipsada I (Figura 22) a la separación de cargas en el grupo carbonilo, de la que depende su reactividad. En la conformación II (Figura 22), donde los dipolos estan en posición antiperiplana, la polarización del grupo carbonilo deberá ser más fácil y, si esta facilidad de polarización tiene un efecto marcado sobre la energía del estado de transición, el grupo carbonilo deberá reaccionar mayoritariamente en la conformación II.

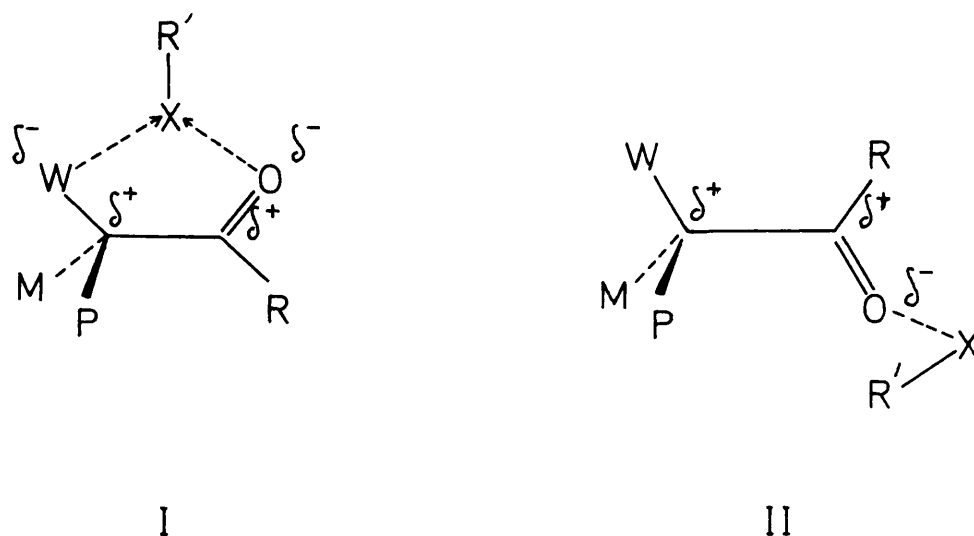


Figura 22

El impedimento estérico deberá operar a favor del ataque del agente nucleófilo por el lado del grupo carbonilo eclipsado por el grupo más pequeño. Esta situación resulta similar a la establecida en el modelo de cadena abierta de Cram y opuesto, por tanto, a la estereoselectividad observada para el modelo de cadena cerrada.

2.4.1.c. Modelo de Felkin.

Cherest y Prudent (69) han realizado una evaluación del efecto de los grupos polares según el modelo de Felkin. Para ello, estos autores establecen que si, tal como supone dicho modelo, se considera un estado de transición parecido a los compuestos de partida, esto debe significar que en el estado de transición la carga negativa está más localizada sobre el reactivo nucleófilo que sobre el oxígeno del grupo carbonilo. En estas condiciones las interacciones polares más importantes serán las originadas entre el agente nucleófilo y el grupo de carácter polar, electronegativo o electropositivo, situado sobre el carbono quiral, más que entre este grupo y el oxígeno del centro carbonílico, como indica el modelo dipolar de Cornforth.

Los grupos electronegativos tenderán a colocarse lo más lejos posible del reactivo nucleófilo, es decir antiperiplanares a éste. Por ejemplo, si G es electronegativo, el estado de transición $B_2^\#$ (Figura 19) estará desfavorecido con relación a $A_1^\#$ y $B_1^\#$. Si M es electronegativo se debe esperar lo contrario, el estado de transición $B_2^\#$ (máxima separación de cargas) se encontrará más estabilizado frente al estado de transición $A_1^\#$ (máximo agrupamiento de todos aquellos grupos que llevan una cierta carga negativa parcial); así se explica que la reacción se vuelva menos selectiva, ya que conduce a un predominio del diastereómero B. Este es el caso, por ejemplo, de las reacciones de los compuestos carbonílicos α -clorados (68). Del mismo modo, en la reducción de cetonas bicíclicas (70) (Figura 23), cuando $R=Ph$ se observa un predominio del ataque por el lado opuesto al grupo fenilo.

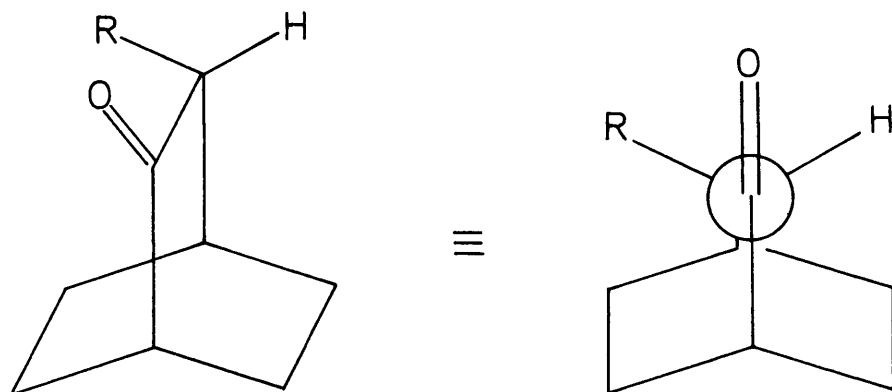


Figura 23

En el caso de grupos electrodonadores (p.e. alquilo), que deben por tanto presentar una deficiencia electrónica, los estados de transición donde el agente nucleófilo se sitúa próximo a dicho grupo, estarán favorecidos, desde el punto de vista polar. Así, por ejemplo, en la reducción por $LiAlH_4$ de cetonas bicíclicas (Figura 23), cuando $R:Et$, iPr , se observa

un predominio del ataque por el mismo lado del grupo R: el efecto polar contrarresta al efecto estérico (resultado en concordancia con los datos cinéticos obtenidos para estas cetonas (71)).

La importancia de estos efectos polares ha sido, igualmente puesta de manifiesto en los cálculos *ab initio* efectuados por Anh y col. (25)(26) sobre las supermoléculas $\text{Me.CH.Cl-CHO} + \text{H}^-$ y $\text{Et.CH.Me-CHO} + \text{H}^-$.

2.4.2. Teorías basadas en la simetría orbital y en la distorsión de la densidad electrónica alrededor del grupo carbonilo.

Ya se ha mostrado la importancia de los factores estéricos y polares en el curso estereoquímico del ataque nucleófilo. Sin embargo, recientemente, se ha sugerido que los factores orbitales pueden ser parcialmente responsables de la dirección de ataque del reactivo al sustrato carbonílico.

Anh (72) mediante cálculos *ab initio* ha indicado que la existencia de una distribución no simétrica para un sistema π alrededor del plano nodal del grupo carbonilo, puede ser interpretada como consecuencia de una distribución asimétrica de los sustituyentes alrededor de este grupo. Como resultado, la reactividad de las dos caras del grupo carbonilo frente a los reactivos no será la misma.

Una racionalización paralela es iniciada por Klein (73)(74) (75) y generalizada por Liotta (76) y Ashby (21)(77), utilizando el concepto de distorsión orbitalaria. Esta resulta de las interacciones del tipo π -p, σ -p, π - π y/o σ - π entre los enlaces responsables de la asimetría en las proximidades del centro de reacción.

Las reacciones de adición nucleófila, bajo control cinético, vienen gobernadas por la perturbación: LUMO del sustrato $\pi^* \text{CO} \leftrightarrow$ HOMO del nucleófilo; por lo tanto, estarán favorecidas por

aquellas interacciones secundarias que determinen una disminución del nivel energético del LUMO, lo que lleva a una estabilización del estado de transición. La distorsión que estas interacciones provoquen en el LUMO será la que determine la dirección de ataque del reactivo. En la Figura 24 se han representado los nuevos niveles LUMO originados en ciclohexanonas rígidas por combinación del orbital π^*CO con el orbital σ^* de C_2-C_3 y C_6-C_5 (A) y π^*CO con los orbitales σ^* de C_2-H_{ax} y C_6-H_{ax} (B). La elección de tales perturbaciones se basa en el hecho de que los orbitales antienlazantes σ^* están más próximos energéticamente a los π^* que los orbitales enlazantes σ , de aquí que los primeros resulten más eficaces para rebajar el LUMO del grupo carbonilo.

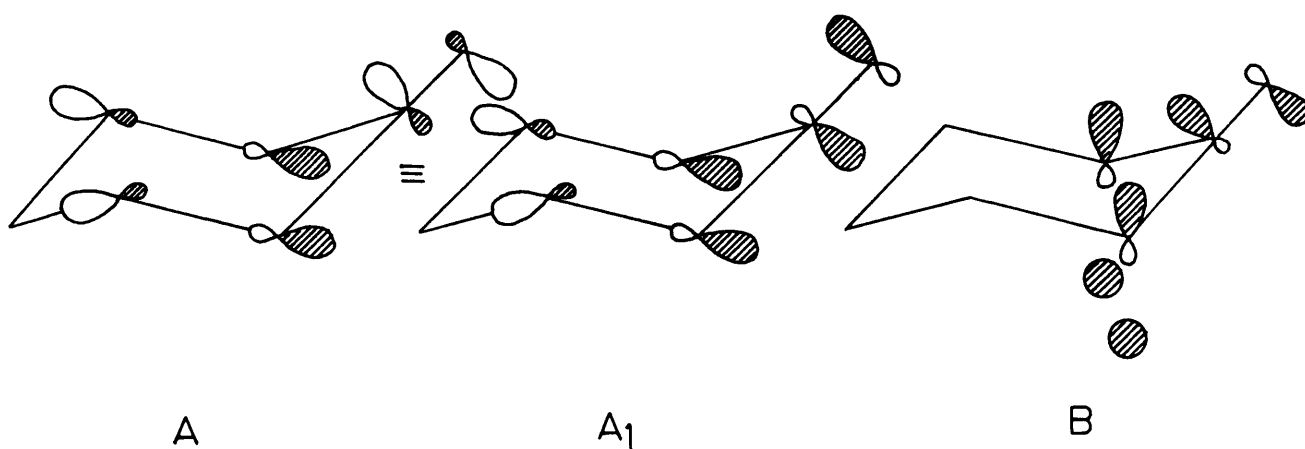


Figura 24

Según esto, parece ser que el LUMO A está mejor representado por A_1 , ya que éste último permite un solapamiento más efectivo entre los orbitales σ^* y π^* . Sin embargo, A_1 no predice un ataque del reactivo nucleófilo en la dirección axial, pues el orbital p del carbono carbonílico está polarizado hacia la cara ecuatorial. Por el contrario, B permite predecir un ataque axial por parte del nucleófilo, ya que presenta una mayor contribución orbitalaria en dicha dirección. Así, la única referencia para seleccionar un LUMO u otro es la

concordancia o discrepancia con los resultados estereoquímicos observados. Desde un punto de vista teórico, si bien los orbitales σ^*C-C son más polarizables, los σ^*C-H poseen una mejor disposición geométrica para interaccionar con el π^*CO ya que se advierte que el enlace $C=O$ mantiene un ángulo diedro diferente a cero con los enlaces C_2-H y C_6-H ecuatoriales ($\theta:3,3-12,7^\circ$), por debajo del plano definido por estos. Como ejemplo puede citarse que en el caso de cetonas no impedidas existe una buena correlación con la existencia de una distorsión orbital determinada por la interacción de π^*CO con σ^*C-H_{axial} (o pseudoaxial), similar a B.

Anh y col. (25)(26)(78), siguiendo un método *ab initio* realizan una optimación del modelo de Felkin vs la dirección de ataque, como consecuencia de la antiperiplanaridad de los enlaces C_1-H y C_2-G (apartado 2.3). Para estos autores, la interacción secundaria que estabiliza adicionalmente al LUMO es la que corresponde a una geometría para la cual el enlace C_2-G se encuentra paralelo al sistema π , es decir donde existe un máximo solapamiento orbital entre π^*CO y el σ^*C_2-G . El ataque del nucleófilo (Figura 25) puede efectuarse anti y sin periplanarmente, sin embargo esta última estereoquímica está desfavorecida por dos razones: a) Mientras que el ataque anti con respecto a G conduce a un solapamiento en fase entre H^- y σ^*C_2-G , el ataque sin origina un solapamiento antienlazante. b) El ataque sin implica un eclipsamiento de enlaces C_1-H y C_2-G .

De nuevo, mediante cálculos *ab initio* establecen que este efecto antiperiplanar supone una estabilización de 5-10 Kcal/mol. Esto les permite inferir que en cualquier reacción de inducción asimétrica sobre sistemas acíclicos, la existencia de antiperiplanaridad entre un enlace de nueva formación y el enlace σ adyacente de más baja energía debe de conducir al estado de transición más favorable, si los demás efectos estéricos y polares permanecen constantes.

Para el caso de las ciclohexanonas conformacionalmente rígidas

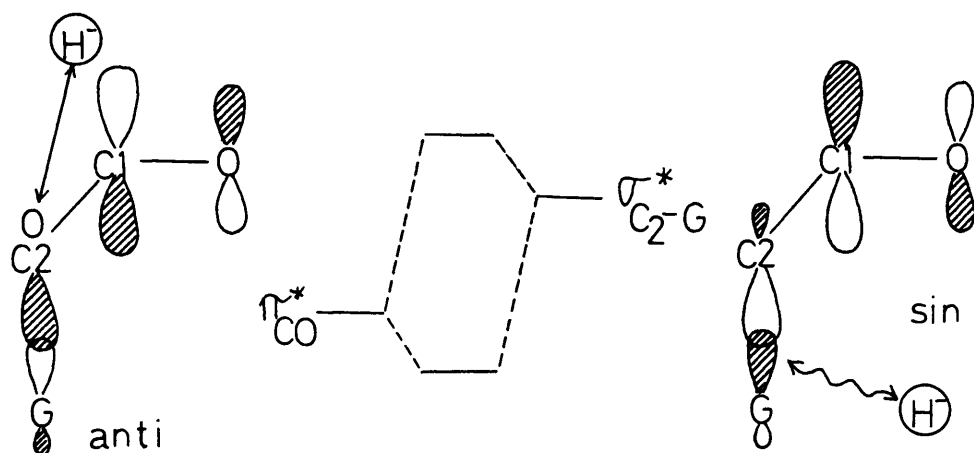


Figura 25

estos autores indican que si el anillo puede abatirse tal como se muestra en la Figura 26, el ataque axial permite una aproximación antiperiplanar con relación a los enlaces C_2-H_{ax} y C_6-H_{ax} , mientras que para una dirección de ataque ecuatorial no puede existir una aproximación de este tipo. Como consecuencia de dicha modificación conformacional, concluyen que cuanto mayor sea el abatimiento del anillo más favorecido deberá ser el ataque axial, regla que ayuda a racionalizar los resultados estereoquímicos obtenidos en la reducción de cetonas no impedidas, difíciles de comprender de otro modo.

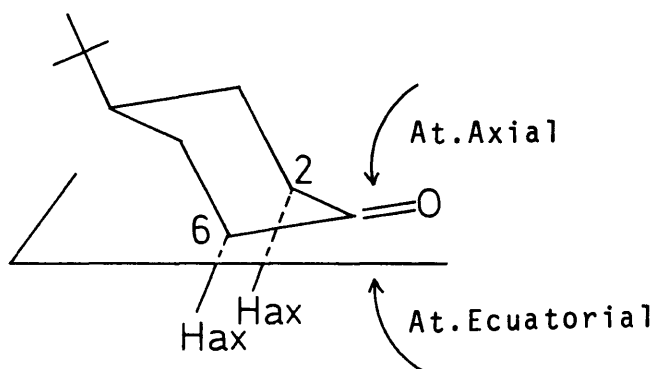


Figura 26

Por otra parte, Anh y col. basándose en el Principio del Máximo Solapamiento Orbital, comprueban que esta situación no se corresponde con un ataque perpendicular. Del análisis de la interacción entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO del sustrato π^*CO (Figura 27,a) determinan que un desplazamiento lateral del nucleófilo fuera de la región carbono-oxígeno, aumentará su estabilización; resultando una conclusión similar del estudio de la interacción entre el orbital πCO y el HOMO del nucleófilo (Figura 27,b).

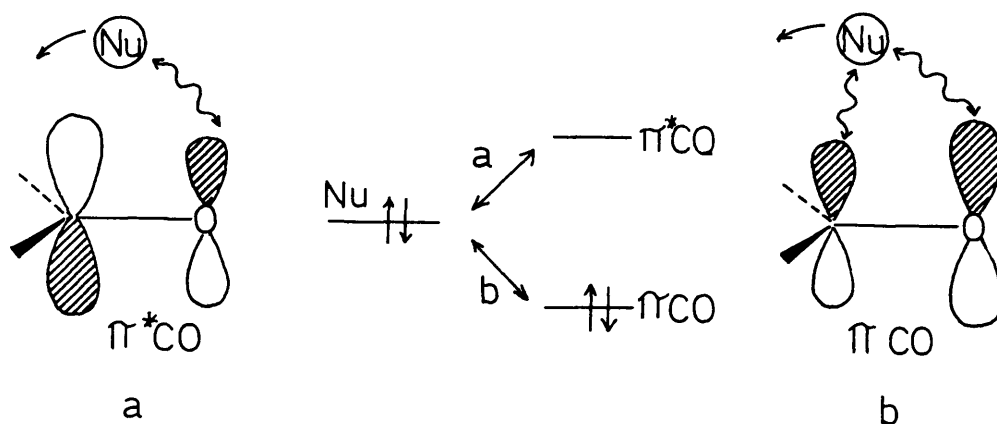


Figura 27

La aplicación de esta metodología a supermoléculas del tipo $HCHO+H^-$ les permite concluir que el máximo solapamiento para Nu y π^*CO se obtiene para un ángulo de ataque de 105° , valor en buena relación con el establecido por Burgi y col. (49) (126° a una distancia de $2,5 \text{ \AA}$; 118° a $1,5 \text{ \AA}$). Igualmente, los cálculos de Anh apoyan un ángulo de 180° entre el enlace $C=O$ y Li^+ , en el complejo, en contra del ángulo de 120° que había sido sugerido anteriormente (21)(23e). Además los mismos cálculos sugieren una mayor interacción entre el hidruro atacante y el Li^+ que entre el hidruro y el átomo de oxígeno, aún cuando el Li^+ se encuentre más alejado del H^- debido a que el orbital atómico del Li^+ es más amplio. De esta forma, la complejación de la cetona por Li^+ favorecerá un ángulo de ataque próximo a 90° .

Anh y col. explican, mediante esta desviación de la perpendicularidad para el ataque del nucleófilo, la preferencia del estado de transición $A_1^\#$ frente al $B_1^\#$ en el modelo de Felkin (apartado 2.3) (Figura 28).

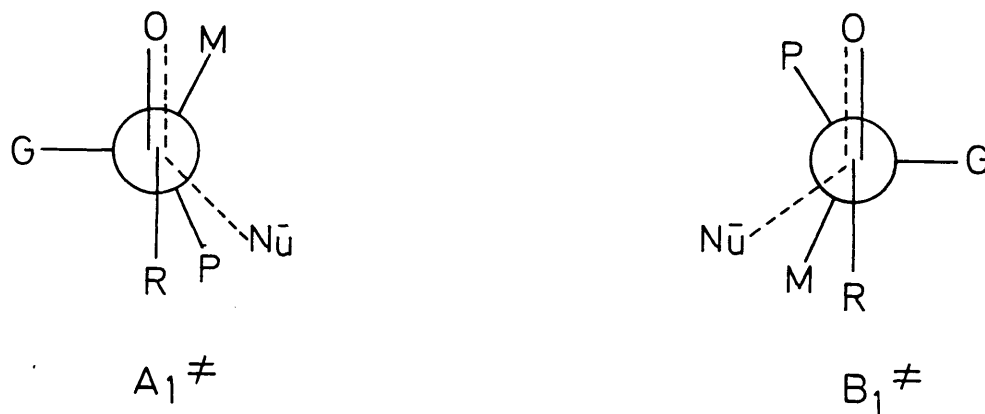


Figura 28

En efecto, si se supone un ataque perpendicular del nucleófilo, las interacciones estéricas y torsionales entre reactivo y sustrato son idénticas en ambos casos: todas las distancias (Nu-O, Nu-R, Nu-P y Nu-M) son las mismas en $A_1^\#$ y $B_1^\#$. En su idea original, Felkin y col. postulan que las interacciones de los sustituyentes M y P son más fuertes con R que con O; interpretación que no resulta muy clara teniendo en cuenta que el átomo de oxígeno debe de estar probablemente acomplejado con las moléculas del disolvente y/o las especies catiónicas. Por otra parte, el predominio de R sobre O debe mantenerse aún cuando $R = H$. Sin embargo, la preferencia de $A_1^\#$ sobre $B_1^\#$ puede ser plenamente justificada si se considera que el ataque nucleófilo no es perpendicular: ya que el impedimento estérico encontrado por Nu es mucho mayor en $B_1^\#$ que en $A_1^\#$. El ataque no perpendicular aumentará la interacción Nu-R y disminuirá la Nu-O, lo que permite en este caso explicar el predo-

minio de R sobre O , aún cuando $R = H$.

Estos mismos autores resuelven el problema inicial de la ordenación de los sustituyentes con respecto a su polaridad y *tamaño efectivo* mediante una sencilla regla: los sustituyentes X,Y,Z deberán ser ordenados de acuerdo con las energías de los orbitales antienlazantes σ^*C_2-X , σ^*C_2-Y y σ^*C_2-Z . Sin embargo, Anh y col., indican que la misma debe ser aplicada cuidadosamente si un sustituyente tiene orbitales vacantes de baja energía, ya que puede ser necesario introducir interacciones orbitarias secundarias. Así, en el caso del sustituyente fenilo, su orbital π^* puede interaccionar a través del espacio con π^*CO y estabilizar el estado de transición, cuando el ángulo diedro $C_1-C_2-C_3-C_4$ tiene un valor de 90° (Figura 29). Es posible que esta extraestabilización así obtenida sea responsable del gran tamaño efectivo del grupo fenilo que algunas veces se comporta como si fuera más voluminoso que el grupo t-butilo.

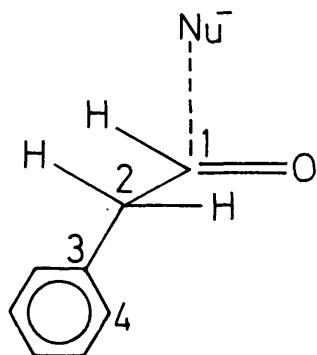


Figura 29

Finalmente, Anh y col. realizan un análisis comparativo entre los efectos antiperiplanares y de distorsión orbitalaria, observando que a éste último le corresponde solamente una estabilización de 2 Kcal/mol frente a las 5-10 Kcal/mol que supone el antiperiplanar, esto les permite concluir que si la conformación inicial con máxima distorsión orbitalaria no es de tipo

Felkin, el cambio conformacional ocurrirá durante la reacción.

Royer (79) determina, mediante cálculos cuánticos CNDO sobre ciclohexanonas acomplejadas con ión litio, que el potencial electrostático alrededor del grupo carbonilo es ligeramente disimétrico; en consecuencia, se encuentra favorecida la dirección de ataque axial para ciclohexanonas no impedidas, de acuerdo con lo expuesto anteriormente.

Recientemente, Giddings y Hudec (80), mediante cálculos semiempíricos de OM, constatan que el orbital π^* del carbono carbonílico en cetonas asimétricas se desvia de la ortogonalidad. Estos autores utilizan estas pequeñas desviaciones, medidas por ángulos de torsión (twist) $\theta(\pi^*)$, para predecir la configuración del alcohol mayoritario que proviene de la reducción de dichas cetonas por hidruros metálicos complejos. La extensión de estos cálculos sobre una gran variedad de cetonas policíclicas rígidas les permite inferir que el significado físico de estos ángulos de torsión está relacionado con la densidad electrónica alrededor del grupo carbonilo: las tres pendientes dimensionales de los tres electrones 2p enlazantes para el sistema CO (el electrón 2s se anula a causa de su contribución esférica) presentan un abatimiento sobre los dos lados diastereotópicos, ocasionando una disminución de la densidad electrónica que cambia relativamente de uno u otro lado cuando se altera la orientación (o la posición) del sustituyente unido a la cetona. Por tanto, estos ángulos de torsión representan la posición relativa de estas variaciones electrónicas con respecto al enlace C-O. De este modo, el nucleófilo se aproximará al grupo carbonilo preferentemente por aquella posición que esté más alejada del oxígeno rico en electrones, en orden a minimizar la repulsión electrostática.

La característica más significativa de estas torsiones es que incorporarán los efectos electrónicos del sustituyente; dichos efectos, transmitidos a través de los enlaces, se expresan median

te ángulos de torsión relativos $\delta\theta = \theta^R(\pi^*) - \theta^H(\pi^*)$, donde $\theta^H(\pi^*)$ y $\theta^R(\pi^*)$ representan los valores torsionales correspondientes a una electronegatividad normal y alterada por el grupo R , respectivamente. Por otra parte, estos ángulos twist ayudan a comprender el efecto estérico de los sustituyentes. En general, esta teoría de distorsión de la densidad electrónica resulta similar a la racionalización de la reducción de ciclohexanonas basada en las interacciones orbitarias, anteriormente expuesta.

3. NATURALEZA DEL ESTADO DE TRANSICION EN LAS REACCIONES DE REDUCCION CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO DE ALQUILARILCETONAS α -QUIRALES.

3.1. PLANTEAMIENTOS Y OBJETIVOS DE ESTE TRABAJO.

La dualidad mecanística de Dauben (40) -véase apartado 2.2.1- ha sido motivo de cuestión durante muchos años, quizá porque su validez no había sido probada mediante criterios inequívocos. Esto es, los resultados estereoquímicos no son un criterio absoluto para establecer el mecanismo de las reacciones como ha podido comprobarse del enunciado de los distintos modelos para la interpretación de los resultados de reducción de compuestos carbonílicos quirales.

Sólo la determinación de los parámetros cinéticos de las reacciones de reducción con LiAlH_4 y su comparación con los de otras reacciones análogas puede permitir el establecimiento de la naturaleza del estado de transición. Así recientemente, para compuestos carbonílicos cíclicos, la medida de efectos cinéticos del cambio isotópico (32)(33) ha permitido observar que la naturaleza del estado de transición en las reacciones de reducción con LiAlH_4 no depende de la naturaleza del sustrato. Esto, evidentemente, invalida la dualidad mecanística enunciada por Dauben en relación con una variación estructural de las cetonas estudiadas.

Una dualidad semejante fue enunciada por Pérez-Ossorio y Quiroga (81) para explicar los resultados estereoquímicos observados en las reacciones de reducción con LiAlH_4 de alquilarilcetonas α -quirales $-(\text{R}^1.\text{CH}.\text{Me}-\text{CO}-\text{Ph})$, donde $\text{R}^1 = \text{tBu}, \text{iPr}, \text{Et}, \text{PhCH}_2$ - sobre la base de aplicar la siguiente metodología, al análisis trigonal/tetraédrico de los estados de transición:

- I) Definición de los estados de transición competitivos que conducen a los alcoholes diastereoméricos RR y SR desde

todos y cada uno de los conformeros de tipo Karabatsos (60) que describen el sustrato carbonílico.

- II) Cómputo de las interacciones de origen estérico que inestabilizan diferencialmente tales estados de transición.
- III) Evaluación del contenido energético diferencial de los estados de transición competitivos.
- IV) Cálculo de la estereoselectividad por aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado -ecuación [15]; ver apartado 2.3.1.

Para desarrollar la primera etapa se admitió un estado de transición pericíclico (Figura 30) donde el grado de desarrollo de los enlaces π CO y Al-H presentes en el estado inicial, es complemen

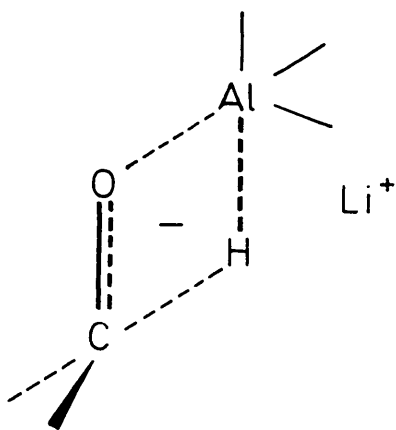
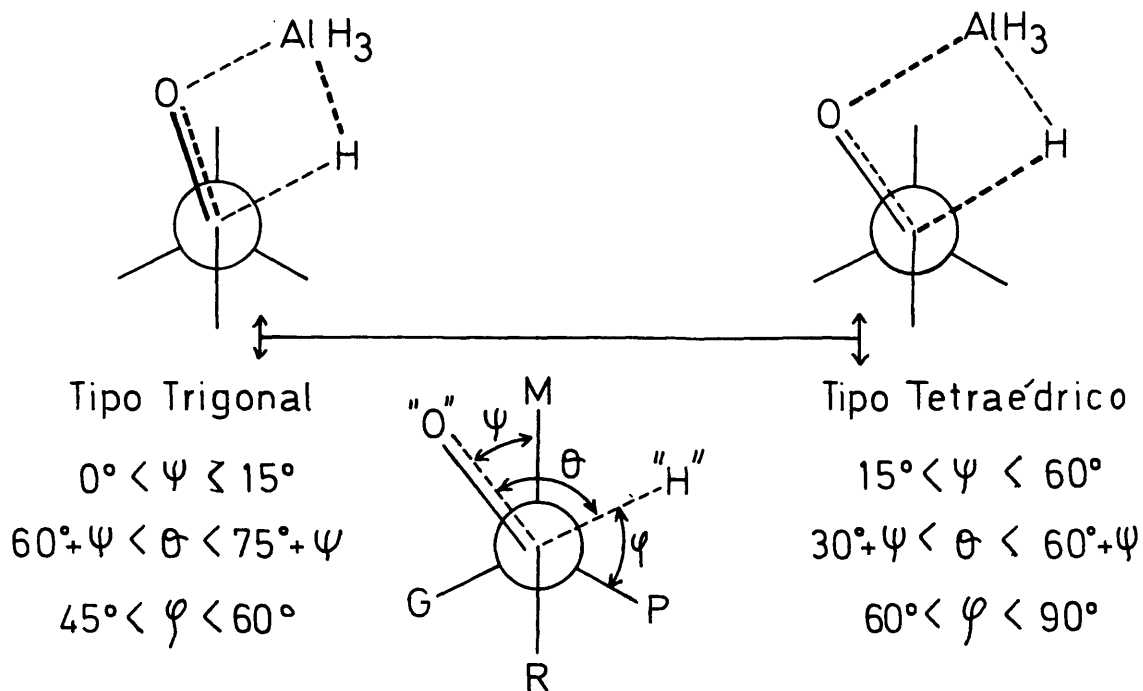


Figura 30

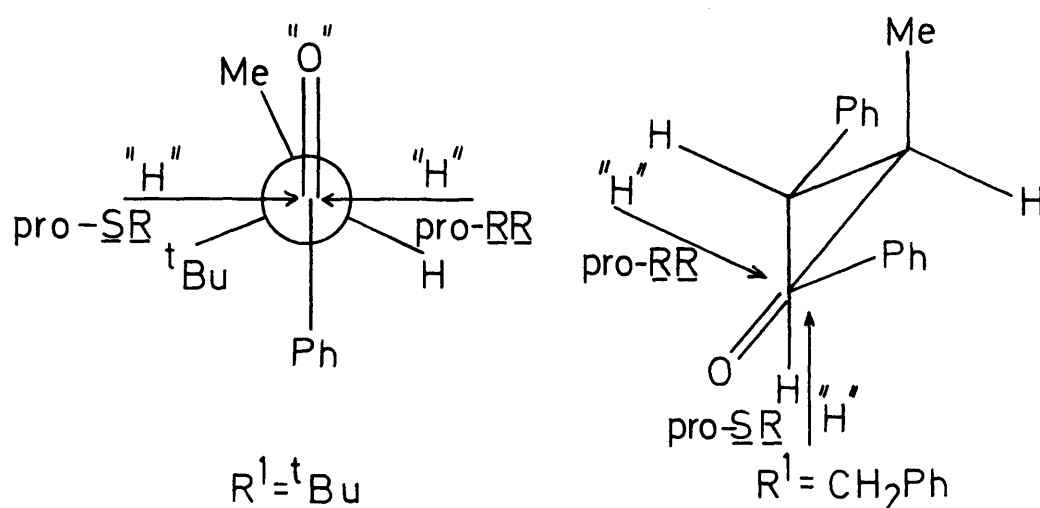
tario al de los enlaces O-Al y C-H, que se desarrollan netamente en el estado final. Siendo así, lo que diferencia un estado de transición de tipo trigonal, de uno tetraédrico, es la aproximación del complejo activado al estado inicial o final respectivamente (Figura 31).

Para un análisis formal de los estados de transición competitivos fue necesario considerar todas las conformaciones de tipo Karabatsos que definen el compuesto carbonílico. Así, 2×3^n , donde



de n es el número de radicales sin simetría de rotación interna presentes en la molécula, es el número de estados de transición a considerar en cada caso.

Según esto, para $R^1 = {}^t\text{Bu}$, los estados de transición son seis, y para los demás casos de la serie estudiada, los estados de transición son dieciocho. En la Figura 32 se han indica



do dos ejemplos representativos de uno y otro extremo de la serie, al objeto de seguir mejor el desarrollo de esta etapa.

En cada caso, y a partir de un conformero determinado, se pueden en principio producir los dos carbinos diastereoméricos por ataque del nucleófilo a una y otra cara diastereotópica del grupo carbonilo. Solo la evaluación de la inestabilidad relativa de los estados de transición considerados permite, en términos cuantitativos, calcular los caminos de reacción responsables de la inducción asimétrica.

La segunda etapa supone contabilizar el número de interacciones estéricas diferenciales en los estados de transición considerados. Estas interacciones son del tipo 1,2 y 1,3 entre grupos y han sido consideradas cuatro clases de ellas:

- a) Las del átomo de oxígeno carbonílico con el grupo del centro inductor que mantiene una disposición eclipsada en el estado inicial (O-Me y O-CH₂Ph en la Figura 32). Estas interacciones serán importantes en un estado de transición de tipo trigonal y poco importantes en uno de tipo tetraédrico. El valor de estas interacciones en el estado inicial se multiplica por un factor ($0 < \omega < 1$) que es máximo ($\omega \geq 0,9$) en el primero y mínimo ($\omega \leq 0,1$) en el segundo.
- b) Las del átomo de oxígeno con aquellos grupos del centro inductor que flanquean su modificación desde el estado inicial al estado final. Son interacciones (O-Me)_{1,2} y (O-^tBu)_{1,2} en un estado de transición pro-RR para R¹ = ^tBu y (O-Me)_{1,2} y (O-CH₂Ph)_{1,2} para un estado de transición pro-SR cuando R¹ = CH₂Ph (Figura 32). Complementariamente a las anteriores, el valor de estas interacciones se modifica por un factor ($1 > z > 0$) para evaluar su magnitud en un estado de transición trigonal ($z \leq 0,1$) y en uno tetraédrico. ($z \geq 0,9$) .

- c) Las del reactivo nucleófilo (H Figura 32) con los grupos que flanquean la dirección de ataque. Son interacciones que pueden explicitarse como 1,3 y cuyo valor ha sido iterativamente ensayado por aplicación de este método al análisis de los resultados obtenidos con series de compuestos análogos.
- d) Existe un cuarto tipo de interacciones que inestabilizan diferencialmente los estados de transición definidos y que no se modifican a lo largo de la coordenada de reacción. Son interacciones entre grupos implicados en enlaces σ , presentes en los estados inicial y final, y cuyo valor en el estado de transición permanece por tanto constante. El valor de estas interacciones ha sido tomado de modelos ciclohexánicos o elaborados a partir del conocimiento de los valores de energía libre conformacional de los grupos.

Los resultados obtenidos por aplicación de este método a los procesos de reducción con tetrahidruroaluminato de litio de alquilarilcetonas α -quirales, se recogen en la tabla 3.

TABLA 3

Estereoselectividad observada y calculada para la reducción de cetonas $R^1.CH.Me-CO-Ph$ con $LiAlH_4$ en eter dietílico a $35^\circ C$.

Cetona	R^1	%Alcohol $\overline{RR,SS}$ (observado)	% Alcohol $\overline{RR,SS}$ (calculado) $ET^\#$ trigonal - $ET^\#$ tetraédrico	
<u>1</u>	tBu	100 ± 3	97	74
<u>2</u>	iPr	86 ± 3	76	60
<u>3</u>	Et	55 ± 3	61	55
<u>4</u>	$PhCH_2$	47 ± 3	67	49

Como puede observarse, la concordancia del resultado experimental con el calculado es buena para los tres primeros términos de la serie, a partir de una hipótesis de estado de transición trigonal. El último caso (cetona 4) es una excepción aparente, toda vez que el estado de transición trigonal predice una estereoselectividad opuesta a la observada. No obstante, la inducción es débil, como puede observarse.

A partir de este análisis se pretendió una correlación: naturaleza del estado de transición/estructura del compuesto carbonílico, basada en el análisis teórico anterior, por un lado y, por otro, en el valor del ángulo de torsión entre el grupo $C=O$ y el anillo aromático de las fenilalquilcetonas.

Así, un mayor grado de coordinación del oxígeno carbonílico por el átomo metálico, que pudiera derivarse de la mayor basicidad de las arilcetonas coplanares, justificaría en términos de la aproximación tetraédrica el sentido de la correlación. Esto es así, porque en este cálculo se utilizan valores bajos para las interacciones del hidruro con los grupos que flanquean la dirección de ataque, en razón de que el átomo de oxígeno coordina en un grado elevado el contraión metálico, inicialmente asociado al hidruro. Según esto, el mismo cálculo requiere considerar un conjunto de valores para las interacciones del oxígeno coordinado mucho más elevado que para la aproximación trigonal.

En este trabajo quedó planteado el establecimiento de la citada correlación y la verificación cinética de la dualidad trigonal/tetraédrica. Para lo primero, se dedujo la medida del ángulo de torsión de la relación de Cookson (82), a partir del valor de los coeficientes de extinción molar de la absorción máxima, en los espectros UV, de las cetonas 1 y 4. Para lo segundo, las mismas cetonas se sometieron a experimentos de competición con $LiAlH_4$ en dos disoluciones etéreas de diferente polaridad [Et_2O y dimetoxietano (DME)] y en presencia y ausencia de ión litio no estequiométrico. La finalidad del experimento radicaba en observar si el sentido de la reactividad relativa

era acorde con la definición trigonal/tetraédrica de los estados de transición respectivos.

Por otra parte, se planteó la determinación del parámetro ρ de Hammett en las series 1 ($R^1 = {}^t\text{Bu}$) y 4 ($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) de arilalquilcetonas (aril = $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4$, en donde $\text{X} = \text{H}$, p-Me, m-Me, p-F, m-F, p-MeO, m-MeO, p-Me₂N y m-Me₂N) al objeto de situar los estados de transición correspondientes sobre la coordenada de reacción. El análisis comparado de estos parámetros conduciría a dar significado físico a la correlación y a justificar el éxito de su aplicabilidad.

En la presente memoria se han elaborado los datos de los experimentos de competición para los extremos de la serie (cetonas 1 y 4), así como los relativos a los procesos de reducción de $\text{PhCH}_2.\text{CH}.\text{Me}-\text{CO}-\text{Ar}$ que sirvieron para la determinación del ρ de Hammett. Este parámetro fue a su vez deducido para las cetonas ${}^t\text{Bu}.\text{CH}.\text{Me}-\text{CO}-\text{Ar}$, en un trabajo paralelo desarrollado en el Departamento (80). El conocimiento de ambos ha permitido el establecimiento inequívoco de la naturaleza del estado de transición en estos casos.

3.2. EFECTO DEL DISOLVENTE Y CATALISIS ELECTROFILA EN LA REDUCCION CON LiAlH_4 A 30°C DE 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA (1) Y DE 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANONA (4).

Se han llevado a cabo experimentos de competición cinética en las reacciones de reducción con LiAlH_4 a 30°C de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona (1) y de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (4), tanto en presencia de LiClO_4 (un equivalente de sal por equivalente de la mezcla equimolar de cetonas) como en ausencia de Li^+ no estequiométrico, en eter dietílico y en dioxietano (DME). La relación de constantes específicas de velocidad, determinadas según el procedimiento que se describe en el apartado 3.3 -véase parte experimental- se han recogido en la tabla 4.

TABLA 4

Relación de constantes específicas de velocidad para las reacciones de reducción con LiAlH_4 de las cetonas 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona (1) y 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (4) a 30°C .^{a)}

Entrada	Disolvente	$K_1/K_4 (\pm 0,005)$
1	Et_2O	0,083
2	DME	0,032
3 ^{b)}	Et_2O	0,063
4 ^{b)}	DME	0,015

a) No se observó ningún efecto sobre la relación de constantes al modificar la relación de conversión (12% a 25%). Tampoco se observaron efectos de dilución.

b) Previamente a la adición de la solución de LiAlH_4 , se añadió LiClO_4 a la mezcla de cetonas (1:1) en la cantidad estequiométrica.

La cetona 4 es siempre más reactiva que la 1. La diferencia de reactividad se incrementa por coordinación del sustrato con LiClO_4 -entradas 1 vs 3 y 2 vs 4- y al aumentar la basicidad del disolvente (entradas 1 vs 2 y 3 vs 4).

Aceptando el mecanismo de Ashby (14) que supone la coordinación del ión litio por el átomo de oxígeno [12], el efecto del disolvente sobre la reactividad relativa observada puede tener su origen en la mayor basicidad de la cetona 4. Siendo así, ésta podría competir más eficazmente que la cetona 1 por el ión Li^+ frente a la tendencia solvatante del eter. Los resultados para los sustratos coordinados (entradas 3 y 4) pueden explicarse del mismo modo.

La exaltación de la reactividad diferencial de las cetonas 1 y 4 podría estar motivada por una desigual concentración de ambos sustratos cinéticos en solución. En este caso, la cetona más básica estaría en equilibrio con una mayor concentración de la especie coordinada y, en este sentido, debería ser más reactiva.

El problema que inmediatamente queda planteado es, por tanto, analizar la basicidad relativa de las cetonas 1 y 4 al objeto de observar la coherencia de la anterior interpretación.

3.3. CATALISIS ELECTROFILA Y BASICIDAD RELATIVA DE 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA (1) Y DE 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANONA (4).

Como un observable de la basicidad relativa de las cetonas 1 y 4 se ha deducido el ángulo de torsión entre el anillo aromático y el grupo carbonilo de las mismas. La determinación se ha llevado a cabo utilizando la relación de Cookson (82) -ecuación |17|, en la que ϵ_1 y ϵ_4 son los coeficientes de

$$\epsilon_1/\epsilon_4 = \cos^2\theta \quad |17|$$

extinción molar para la absorción máxima en UV de las cetonas 1 y 4. Para 1, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 245 \text{ nm}$, $\epsilon_1 = 11095 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ y para 4, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 245 \text{ nm}$, $\epsilon_4 = 13158 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. La diferencia entre los ángulos de torsión de 1 y 4 resulta ser de $26,9^\circ$, mayor para 1 que para 4.

De acuerdo con estos resultados la cetona 4, que mantiene una mayor coplanaridad del anillo aromático con el grupo $\text{C}=\text{O}$, es más básica que la cetona 1 y, por tanto, la catálisis electrófila será más eficaz para la primera. El estado de transición correspondiente a la reducción de ésta con LiAlH_4 deberá ser más próximo a reactivos, atendiendo al mecanismo de Ashby, que para la cetona 1.

Si para la reducción de ésta se había postulado un estado de transición de tipo trigonal, resulta claro que la reducción de 4, más rápida, se conduzca por un estado de transición igualmente trigonal e incluso más parecido a reactivos que la anterior.

Resulta evidente que a tenor de estos resultados, el significado físico de la dualidad trigonal/tetraédrica, parezca invalidado y haya que buscar en términos de una correlación formal estructura del sustrato carbonílico/aproximación trigonal-tetraédrica la finalidad meramente predictiva de su aplicación.

El éxito de la aproximación tetraédrica al análisis del proceso de reducción de 4 encuentra ahora clara justificación al considerar la diferente evaluación de las interacciones del hidruro atacante y del oxígeno coordinado respecto a la aproximación trigonal.

Así, cuanto más básica es la cetona, el ión Li^+ desarrolla su coordinación con el átomo de oxígeno carbonílico y deja a la especie atacante más disociada -*volumen efectivo* más pequeño-. Complementariamente, para las cetonas menos coordinadas, el ión Li^+ estará asociado al nucleófilo condicionando un mayor *volumen efectivo* de éste.

Los valores relativos del conjunto de estas interacciones para las aproximaciones teóricas trigonal y tetraédrica están en el sentido expresado; siendo así que, ello podría explicar el éxito de su aplicación al análisis del resultado estereoquímico.

3.4. ESTUDIO DE LOS EFECTOS POLARES SOBRE LA CINETICA Y LA ESTE- REOQUIMICA DE LAS REACCIONES DE REDUCCION CON LiAlH_4 DE 1-ARIL-3-FENIL-2-METIL-1-PROPANONAS.

3.4.1. Determinación del ρ de Hammett.

Se ha medido la relación de constantes específicas de ve-
locidad de primer orden en sustrato y reactivo, mediante el pro-
cedimiento de experimentos de competición, utilizando tres defect
tos diferentes de LiAlH_4 , para las 1-aril-3-fenil-2-metil-1-pro-
panonas a 0°C .

Los resultados se han recogido en la tabla 5 y muestran
una dependencia nula con la relación de conversión, no siendo
sensibles a las diluciones ensayadas en cada caso. Esto quiere
decir que los fenómenos de difusión no controlan cinéticamente
el proceso y que la distribución de los productos es una medida,
a través de la ecuación |18|, de las constantes específicas de
velocidad relativa.

$$\frac{K_X}{K_H} = \frac{\log \left(\frac{Sp_0}{Sp_t} \cdot \frac{SX_t}{SX_0} \right)}{\log \left(\frac{Sp_0}{Sp_t} \cdot \frac{SH_t}{SH_0} \right)} \quad |18|$$

La ecuación |18| ha sido descrita en función de los pará-
metros cromatográficos de las cetonas (X) y (H) -aril y fe-
nilcetonas-, respectivamente y del difenileter que ha sido utili-
zado como patrón interno. Entonces Sp_0 , SX_0 y SH_0 son las
áreas de las señales cromatográficas del patrón interno, de la
1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanona y de la cetona 4, en el tiem-
po cero de reacción. Sp_t , SX_t y SH_t se corresponden con los
mismos parámetros al cabo del tiempo t de reacción.

TABLA 5

Constantes específicas de velocidad relativa para la reducción de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas con $\text{LiAlH}_4^{\text{a)}}$ en éter dietílico, a 0°C .

Entrada	1-aril	$K_X/K_H^{\text{b)}}$ ($\pm 0,05$)	σ_{Hammett}	σ^* corregido
1	C_6H_5	1,00	0,000	0,000
2	$\underline{p}\text{-Me-C}_6\text{H}_4$	0,73	-0,170	-0,170
3	$\underline{m}\text{-Me-C}_6\text{H}_4$	0,92	-0,069	-0,069
4	$\underline{p}\text{-F-C}_6\text{H}_4$	1,10	0,062	0,062
5	$\underline{m}\text{-F-C}_6\text{H}_4$	1,73	0,337	0,337
6	$\underline{p}\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$	0,45	-0,270	-0,150
7	$\underline{m}\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$	1,15	0,115	0,115
8	$\underline{p}\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	0,23	-0,825	-0,320
9	$\underline{m}\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	0,70	-0,210	-0,210

a) Disolución 1×10^{-2} M .

b) Relación de constantes específicas de velocidad de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanona (K_X) respecto a 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (K_H) .

En la tabla 5 se han recogido adicionalmente los parámetros σ de Hammett (34c) para los ácidos benzoicos X-sustituídos, al objeto de pretender una correlación lineal que informe sobre la posición relativa de los estados de transición frente a los de otros procesos relacionados. En esta tabla también se han incluido los valores corregidos σ^* para los sustituyentes $\underline{p}\text{-MeO}$ y $\underline{p}\text{-Me}_2\text{N}$ medidos para la disociación ácida de los ácidos fenilacéticos sustituidos (34c). Esta nueva escala corregida puede ensayarse sobre la base de que los grupos considerados pueden o no inducir mecanismos de transmisión elec-

trónica de tipo conjugativo. Entonces para arilcetonas cuyo ángulo de torsión sea bajo, la corrección no debe conducir a mejores correlaciones y, sin embargo, esta modificación ha dado buenos resultados para la serie de cetonas 1 (con un ángulo de torsión de $26,9^\circ$ respecto a 4). Resulta evidente que en esta última la transmisión de los efectos conjugativos de tales sustituyentes resultará minimizada por la ausencia de coplanaridad del grupo $C=O$ con el anillo aromático.

Un ensayo de correlacionar linealmente las energías libres relativas de los procesos de reducción con $LiAlH_4$ en Et_2O , a $0^\circ C$, de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas con las de disociación ácida de ácidos benzoicos (escala σ de Hammett) ha dado buenos resultados -ecuación |19| (Figura 33).

$$\log K_X/K_H = 0,73 \sigma - 0,00038 \quad (r = 0,990) \quad |19|$$

El valor de la pendiente (ρ de Hammett), $0,73 \pm 0,01$, es más bajo que el encontrado en un ensayo paralelo utilizando los valores corregidos para los grupos $p\text{-MeO}$ ($\sigma^* = -0,15$) y $p\text{-Me}_2N$ ($\sigma^* = -0,32$) -ecuación |20| (Figura 33).

$$\log K_X/K_H = 1,075 \sigma^* - 0,060 \quad (r = 0,930) \quad |20|$$

Si bien, en este último caso el coeficiente de correlación está muy desviado, lo cual es un criterio para aceptar la ecuación |19| y su significado físico frente a |20|.

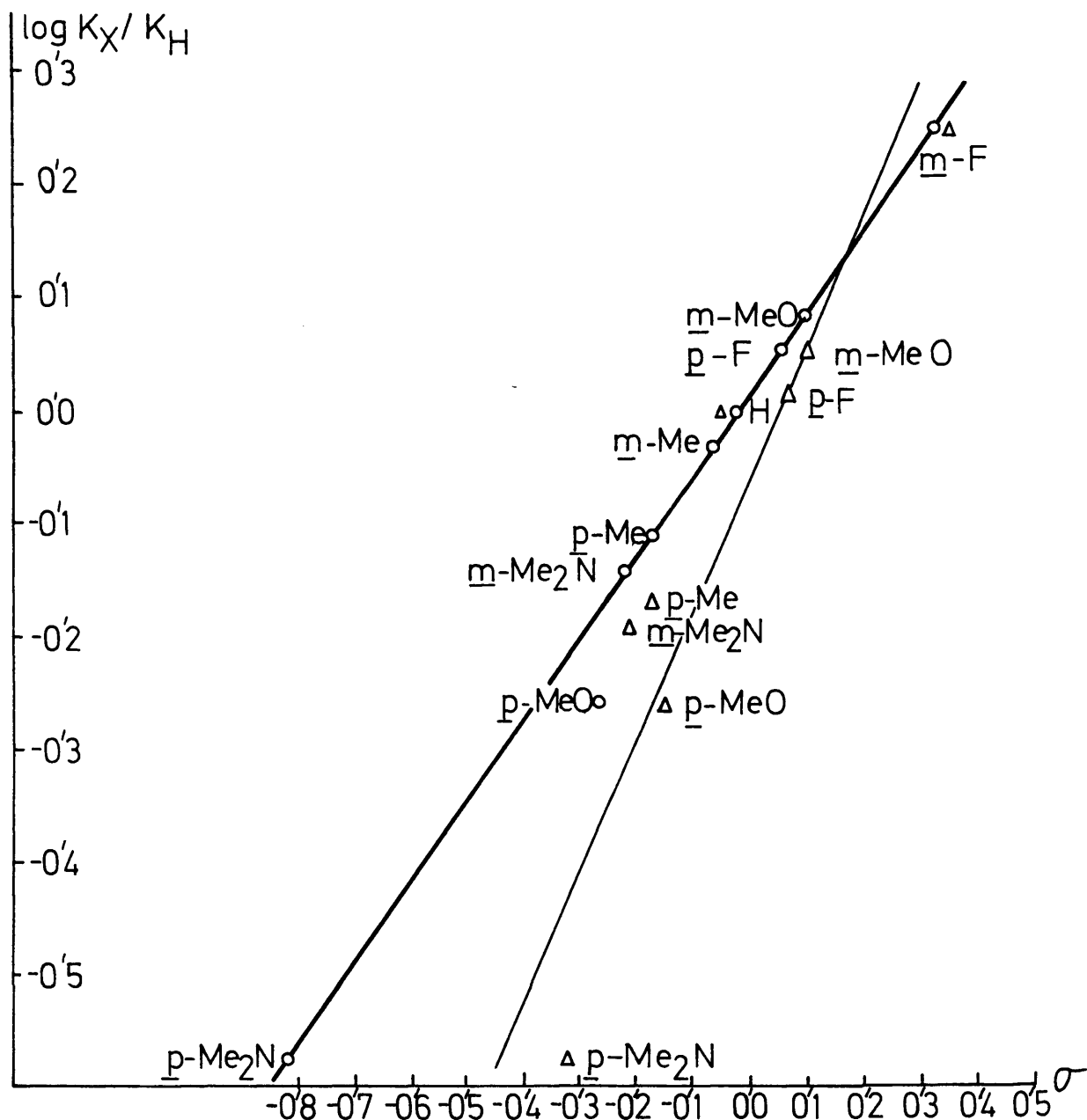


Figura 33

Correlación de las constantes específicas de velocidad (K_X/K_H) para la reducción de 1-aryl-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LiAlH_4 en Et_2O , a 0°C , con los parámetros σ de Hammett (o) y σ^* corregido (Δ).

3.4.2. Significado físico del ρ de Hammett.

El valor obtenido para el parámetro ρ de la reacción de reducción con LiAlH_4 de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas es más bajo que el obtenido en los procesos análogos de reducción de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas ($\rho = 1,77$ $r = 0,988$) (80), lo que está de acuerdo con la menor reactividad de la cetona 1 de ésta última serie respecto a la cetona 4 de la primera.

Por otra parte, la correlación obtenida para los resultados de la serie 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona con la escala modificada de valores σ y la ausencia de buena correlación de nuestros resultados con esta misma escala, es coherente con la torsión relativa de ambos sustratos, calculada en este trabajo -apartado 3.3- y el significado físico de la modificación.

El contraste de los parámetros ρ en ambos procesos es indicativo de que el estado de transición de la reducción de 4 es más próximo al origen de la coordenada de reacción que el correspondiente a 1. Según esto, los datos cinéticos son concordantes y afirman el carácter trigonal de los estados de transición en todos los casos estructuralmente analizados. Nuevamente hay que resaltar que la dualidad trigonal-tetraédrica enunciada sobre el análisis de resultados estereoquímicos solo tiene una validez formal para la predicción de la estereoselectividad. Hay que buscar un origen estructural relacionado con la eficacia de la catálisis ácida en estos sustratos para seguir aplicando el método de Pérez-Ossorio al cálculo de la inducción asimétrica en los procesos de reducción con LiAlH_4 .

3.4.3. Curso estereoquímico de las reacciones de reducción con LiAlH_4 de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas.

En la tabla 6 se han recogido los resultados estereoquímicos obtenidos a -78 , 0 y 35°C en la reducción con LiAlH_4 de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas.

TABLA 6

Estereoselectividad observada (%RS,SR) en las reacciones de reducción con LiAlH_4 en Et_2O de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas.

Entrada	1- <u>aril</u>	% <u>RS</u> , <u>SR</u>		
		-78°C	0°C	35°C
1	C_6H_5	59±2	55±2	53±2
2	<u>p</u> -Me- C_6H_4	59±2	53±2	52±2
3	<u>m</u> -Me- C_6H_4	60±2	54±2	52±2
4	<u>p</u> -F- C_6H_4	60±2	55±2	53±2
5	<u>m</u> -F- C_6H_4	61±2	55±2	52±2
6	<u>p</u> -MeO- C_6H_4	60±2	52±2	52±2
7	<u>m</u> -MeO- C_6H_4	61±2	54±2	53±2
8	<u>p</u> -Me ₂ N- C_6H_4	61±2	54±2	51±2
9	<u>m</u> -Me ₂ N- C_6H_4	60±2	-	-

Como puede observarse, la inducción asimétrica se mantiene constante cualquiera que sea la naturaleza del sustituyente para idéntica temperatura de reacción. Por otra parte, la estereoselectividad se hace mayor y favorece al alcohol RS,SR cuando se disminuye la temperatura del proceso. Ello quiere decir que los estados de transición relativamente menos inestables son aquellos que condicionan la formación de este diastereómero. No obstante el curso estereoquímico es poco selectivo y ello debe condicionar la elección de los estados de transición competitivos en función de factores inestabilizadores poco diferentes.

Por otra parte, el haber logrado una buena correlación li-

neal del tipo de Hammett para estos procesos es coherente con un nulo efecto de los sustituyentes en el resto arilo, sobre la estereoquímica. El hecho de que la correlación sea buena puede dar significado al curso estereoquímico de estos procesos, en el sentido de permitir seleccionar dos únicos estados de transición de tipo trigonal que conducen al 50%, en todos los casos, a la mezcla de carbinos diastereómeros RR,SS y RS,SR.

En la Figura 34 se han seleccionado los estados de transición I, II, III y IV de tipo trigonal, que originarían los alcoholes diastereoméricos RR,SS y RS,SR, según los costados de ataque previstos mediante una minimización relativa de las interacciones de tipo estérico.

Para una aproximación de tipo Felkin, que es aquella sugerida por la modificación de los ángulos según la dirección de las flechas, los estados de transición I y II resultarían favorecidos frente a los estados de transición III y IV por aliviarse en aquellos las interacciones estéricas entre los grupos CH_2Ph y Ph (I) y entre Ph y Me (II) respectivamente. Esta modificación en los estados de transición III y IV conlleva a una

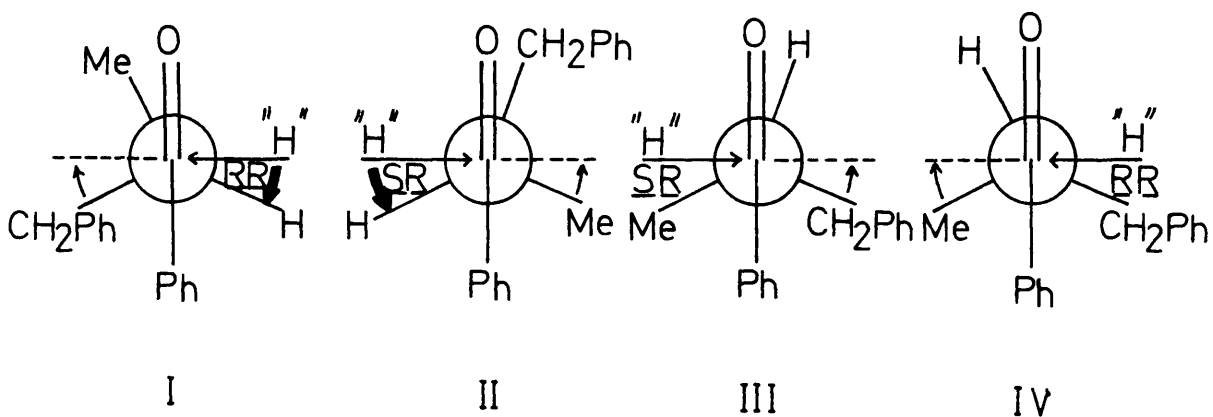


Figura 34

compresión estérica de los mismos grupos que puede resultar no cancelada por otros alivios torsionales que se producen. En todo caso los estados de transición I y II parecen razonablemente menos inestables que los III y IV, tanto si se admite el modelo de Felkin como el de Karabatsos que es el que realmente se encuentra formulado en la Figura 34.

Entonces, la débil inducción observada puede explicarse, a partir de uno u otro modelo, tomando en consideración los estados de transición I y II competitivos, y en función de la analogía de los requisitos estéricos de los grupos Me y CH₂Ph que flanquean ambos costados de ataque.

BIBLIOGRAFIA

1. E.C.ASHBY, F.R.DOBBS y H.P.HOPKINS Jr. *J.Am.Chem.Soc.* 95, 2823 (1973).
2. E.C.ASHBY, F.R.DOBBS y H.P.HOPKINS Jr. *J.Am.Chem.Soc.* 97, 3158 (1975).
3. E.R.GARRET y D.A.LYTTLE, *J.Am.Chem.Soc.* 75, 6051 (1953).
4. a) H.C.BROWN, E.T.MEAD y B.C.SUBBA ROA, *J.Am.Chem.Soc.* 77, 6209 (1955).
b) H.C.BROWN y K.ICHIKAWA, *Ibid.* 83, 4372 (1961).
c) H.C.BROWN, R.BERNHEIMER, C.J.KIM y S.E.SCHEPPELE, *Ibid.* 89, 370 (1967).
5. G.G.SMITH y R.P.BAYER, *Tetrahedron* 18, 323 (1962).
6. D.C.WIGFIELD y D.J.PHELPS, *J.Chem.Soc.Perkin II*, 680 (1962).
7. J.A.PARRY y K.D.WARREN, *J.Chem.Soc.* 4049 (1965).
8. K.BOWDEN y M.HARDY, *Tetrahedron*, 22, 1169 (1966).
9. J.KLEIN, E.DUNKELBLUM, E.L.ELIEL y Y.SENDA, *Tetrahedron Letters*, 58, 6127 (1968).
10. P.GENESTE, G.LAMATY, C.MOREAU y J.P.ROQUE, *Tetrahedron Letters*, 57, 5011 (1970).
11. D.C.AYRES, D.N.KIRK y R.SAWDAYE, *J.Chem.Soc.(B)*, 1133(1970).
12. D.C.WIGFIELD y D.J.PHELPS, *Can.J.Chem.* 50(3), 388 (1972).
13. E.L.ELIEL y Y.SENDA, *Tetrahedron* 26, 2411 (1970).
14. E.C.ASHBY y J.R.BOONE, *J.Am.Chem.Soc.* 98, 5524 (1976).
15. K.E.WIEGERS y S.G.SMITH, *J.Am.Chem.Soc.* 99, 1480 (1977).
16. K.E.WIEGERS y S.G.SMITH, *J.Org.Chem.* 43, 1126 (1978).
17. H.HAUBENSTOCK y E.L.ELIEL, *J.Am.Chem.Soc.* 84, 2363 (1962).
18. H.C.BROWN y R.F. MAC FARLIN, *J.Am.Chem.Soc.* 80, 5372 (1958).

19. H.C.BROWN y H.R.SHOAF, *J.Am.Chem.Soc.* 86, 1079 (1964).
20. E.C.ASHBY, J.R.BOONE y J.P.OLIVER, *J.Am.Chem.Soc.* 95, 5427 (1973).
21. E.C.ASHBY y J.R.BOONE, *J.Org.Chem.* 41, 2890 (1976).
22. a) P.T.LANSBURY, R.E.MAC LEAY y J.O.PETERSON, *Tetrahedron Letters*, 1311 (1964).
b) P.T.LANSBURY y R.E.MAC LEAY, *J.Am.Chem.Soc.* 87, 831(1965).
23. a) J.L.PIERRE y H.HANDEL, *Tetraedron Letters* 2317 (1974).
b) J.L.PIERRE, H.HANDEL y R.PERRAUD, *Tetrahedron* 31, 2795 (1975).
c) H.HANDEL y J.L.PIERRE, *Ibid* 31, 2799 (1975).
d) H.HANDEL y J.L.PIERRE, *Ibid* 31, 997 (1975).
e) H.HANDEL y J.L.PIERRE, *Tetrahedron Letters*, 2029 (1976).
24. A.LOUPY, J.SYDEN-PENNE y B.TCHOUBAR, *Tetrahedron Letters* 20, 1677 (1976).
25. N.TRONG ANH y O.EISENSTEIN, *Tetrahedron Letters* 3, 155(1976).
26. N.TRONG ANH y O.EISENSTEIN, *Nouveau Journal de Chimie* 1, 61 (1977).
27. J.M.LEFOUR y A.LOUPY, *Tetrahedron* 34, 2597 (1978).
28. G.KYRIAKAKOU, A.LOUPY y J.SYDEN-PENNE, *J.Chem.Res.(S)*, 8 (1978); *J.Chem.Res.(M)*, 0251-0269 (1978).
29. R.E.DAVIS, R.E.KENSON, C.L.KIBBY y H.H.LLOYD, *J.Soc.Chem., Chem.Comm.* 593 (1965).
30. D.C.WIGFIELD y D.J.PHELPS, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.* 1152 (1970).
31. D.J.PASTO y B.LEPESKA, *J.Am.Chem.Soc.* 98, 1091 (1976).
32. D.C.WIGFIELD, D.J.PHELPS, R.F.POTTIE y R.SANDER, *J.Am.Chem. Soc.* 97, 897 (1975).

33. a) D.C.WIGFIELD y F.W.GOWLAND, *Tetrahedron Letters* 24, 2205 (1979).
b) D.C.WIGFIELD y F.W.GOWLAND, *Ibid*, 24, 2209 (1979).
34. a) *Advances in linear free energy relationships*, Ed. N.B. Chapman y J.Shorter, Plenum Press, London (1972),p.20.
b) D.C.JOHNSON, *The Hammett Equation*, Cambridge U.P. (1973).
c) *Correlation analysis in chemistry*, Ed., N.B.Chapman y J.Shorter, Plenum Press, N.Y. (1978),p.453.
35. H.KWART y T.TAKESHITA, *J.Am.Chem.Soc.* 84, 2833 (1962).
36. P.GENESTE, G.LAMATY y J.P.ROQUE, *Tetrahedron Letters* 57, 5007 (1970).
37. R.D.BURNETT y D.N.KIRK, *J.Chem.Soc.Perkin Trans.II*, 1523 (1976).
38. H.C.BROWN, O.H.WHEELER y K.ICHIKAWA, *Tetrahedron* 1, 214 (1957).
39. D.H.R.BARTON, *J.Chem.Soc.* 1027 (1953).
40. W.G.DAUBEN, G.J.FONKEN y D.S.NOYCE, *J.Am.Chem.Soc.* 78, 2579 (1956).
41. D.C.WIGFIELD, *Tetrahedron* 35, 449 (1979).
42. E.L.ELIEL y R.S.RO, *J.Am.Chem.Soc.* 79, 5992 (1957).
43. H.C.BROWN y H.R.DECK, *J.Am.Chem.Soc.* 87, 20 (1965).
44. E.C.ASHBY y S.A.NODING, *J.Am.Chem.Soc.* 98, 2010 (1976).
45. MIN-HON REI, *J.Org.Chem.* 44, 2761 (1979).
46. J.M.RITCHER, *J.Org.Chem.* : 30, 324 (1965).
47. a) M.CHEREST, H.FELKIN y N.PRUDENT, *Tetrahedron Letters* 18, 2199 (1968).
b) M.CHEREST y H.FELKIN, *Ibid* 18, 2205 (1968).
c) M.CHEREST, H.FELKIN y C.FRAJERMAN, *Ibid* 5, 379 (1971).

d) M.CHEREST y H.FELKIN, *Ibid* 5, 383 (1971).

48. D.C.WIGFIELD y F.W.GOWLAND, *J.Org.Chem.* 1108 (1977).

49. H.B.BURGI, J.M.LEHN y G.WIPFF, *J.Am.Chem.Soc.* 96, 1956 (1974).

50. E.L.ELIEL *Stereochemistry of carbon compounds*, McGraw-Hill, N.Y. (1962), p.149-52 y p.237-8.

51. F.FERNANDEZ GONZALEZ y R.PEREZ-OSSORIO, *An.Quím.* 68, 1411 (1972).

52. L.P.HAMMETT, *Physical Organic Chemistry* 2nd Ed., Mc Graw-Hill N.Y. (1970), p.101-44.

53. W.N.MOULTON, R.E.VAN ATTA y R.R.RUSH, *J.Org.Chem.* 26, 290, (1961).

54. H.C.BROWN y K.ICHIKAWA, *J.Am.Chem.Soc.* 84, 373 (1962).

55. D.J.CRAM y F.A.ABD ELHAFEZ, *J.Am.Chem.Soc.* 74, 5828 (1952).

56. T.J.LEITEREG y D.J.CRAM, *J.Am.Chem.Soc.* 90, 4011 (1968).

57. A.GOSSAUER VALLES y R.PEREZ-OSSORIO
An.Real Soc.Esp.Fís.y Quím. LIX(B), 184 (1963).

58. A.GARCIA MARTINEZ y R.PEREZ-OSSORIO, *An.Quím.* 65, 791 (1969).

59. F.FERNANDEZ GONZALEZ, R.PEREZ-OSSORIO y M.L.QUIROGA, *An.Quím.* 70, 536 (1974).

60. G.J.KARABATSOS y N.HSI, *J.Am.Chem.Soc.* 87, 2864 (1965).

61. G.J.KARABATSOS, *J.Am.Chem.Soc.* 89, 1367 (1967).

62. G.S.HAMMOND, *J.Am.Chem.Soc.* 77, 334 (1955).

63. G.J.KARABATSOS, C.ZIOUDROU y J.MOUSTAKALI, *Tetrahedron Letters* 52, 5289 (1972).

64. C.ZIOUDROU, P.CHRYSOCHOU, G.J.KARABATSOS, D.HERLEM y R.N.NIPE, *Tetrahedron Letters*, 52, 5293 (1972).

65. C.ZIOUDROU, I.MOUSTAKALI, P.CHRYSOCHOU y G.J.KARABATSOS, *Tetrahedron*, 44, 3181 (1978).
66. D.J.CRAM y K.R.KOPECKY, *J.Am.Chem.Soc.* 81, 2748 (1959).
67. J.H.STOCKER, P.SIDISUNTHORN, B.M.BENJAMIN y C.J.COLLINS *J.Am.Chem.Soc.* 82, 3913 (1960).
68. J.W.CORNFORTH, R.H.CORNFORTH y K.K.MATHEW, *J.Chem.Soc.* 112 (1959).
69. M.CHEREST y N.PRUDENT, *Tetrahedron*, 36, 1599 (1980).
70. D.VARECH y J.JACQUES, *Tetrahedron Letters*, 4443 (1973).
71. M.CHEREST, H.FELKIN, P.TACHEAU, J.JACQUES y D.VARECH, *J. Chem.Soc., Chem.Comm.* 372 (1977).
72. N.TRONG ANH, O.EISENSTEIN, J.M.LEFOUR y M.E.TRÂN HUU DÂU, *J.Am.Chem.Soc.* 95, 6146 (1973).
73. J.KLEIN, *Tetrahedron Letters* 44, 4307 (1973).
74. J.KLEIN y H.STOLLAR, *Tetrahedron* 30, 2541 (1974).
75. J.KLEIN, *Tetrahedron* 30, 3348 (1974).
76. C.L.LIOTTA, *Tetrahedron Letters*, 8, 519 (1975).
77. E.C.ASHBY y J.R.BOONE, *Top.Stereoch.* 11, 53 (1979).
78. N.TRONG ANH, *Topics in Courrent Chemistry*, 88, 145 (1980).
79. J.ROYER, *Tetrahedron Letters*, 15, 1343 (1978).
80. M.R.GIDDINGS y J.HUDEC, *Can.J.Chem.* 59,459 (1981).
81. C.ALVAREZ-IBARRA, F.FERNANDEZ-GONZALEZ, A.GARCIA-MARTINEZ, R.PEREZ-OSSORIO y M.L.QUIROGA, *Tetrahedron Letters* 29, 2715 (1973).
82. A.R.KATRIZKY, R.F.PINZELLI y R.D.TOPSON, *Tetrahedron* 28, 3449 (1972).

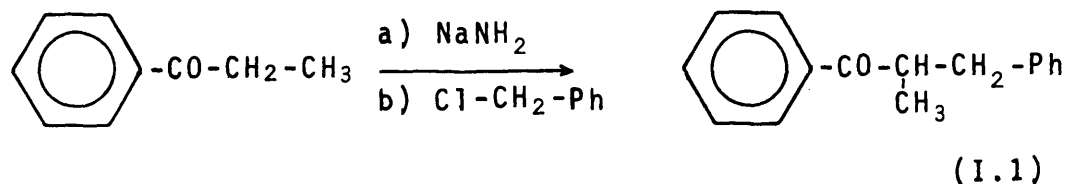
C A P I T U L O I I

PARTE EXPERIMENTAL

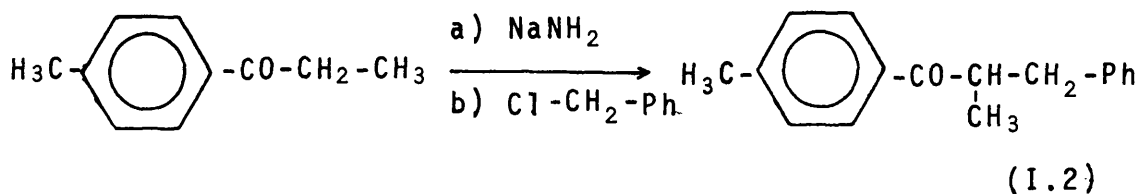
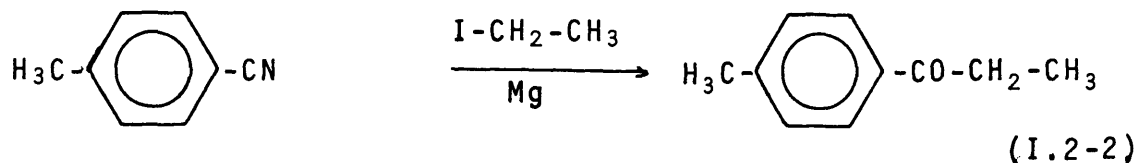
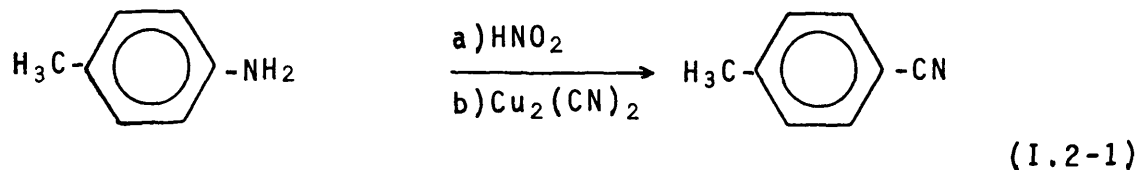
1. SINTESIS DE (±)-1-ARIL-3-FENIL-2-METIL-1-PROPANONAS.

La preparación de las series de cetonas 3-fenil-2-metil-1-p-(x)-fenil-1-propanona (I) y 3-fenil-2-metil-1-m-(x)-fenil-1-propanona (II) (x = H, Me, F, MeO, Me₂N), se llevó a cabo por líneas de síntesis paralelas, introducidas con anterioridad en nuestro Departamento(1), tal como se indica a continuación:

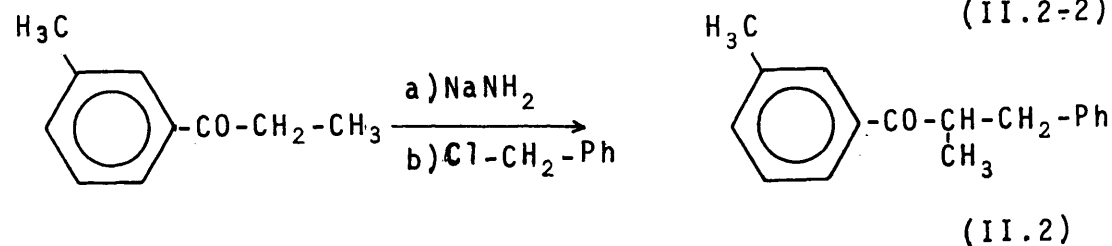
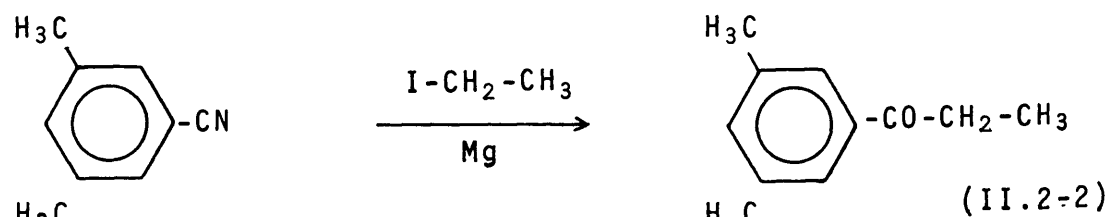
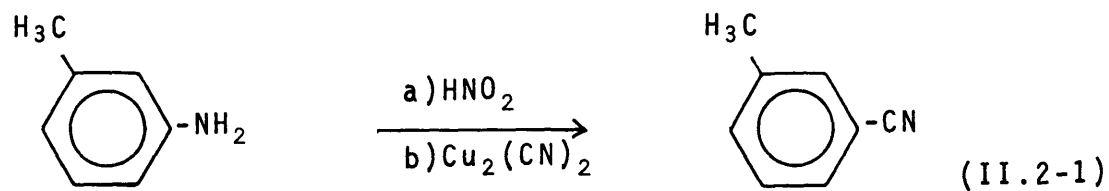
Preparación de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (I.1).



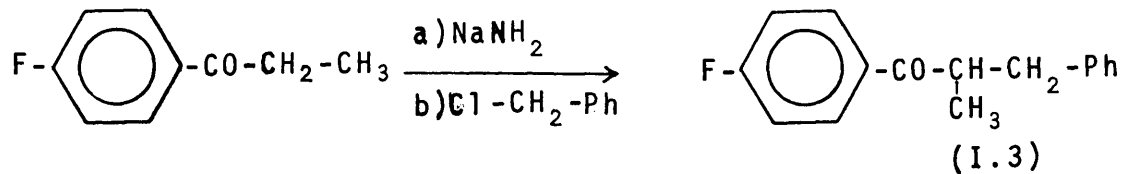
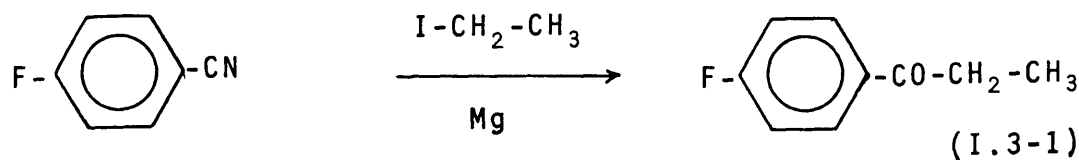
Preparación de 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanona (I.2).



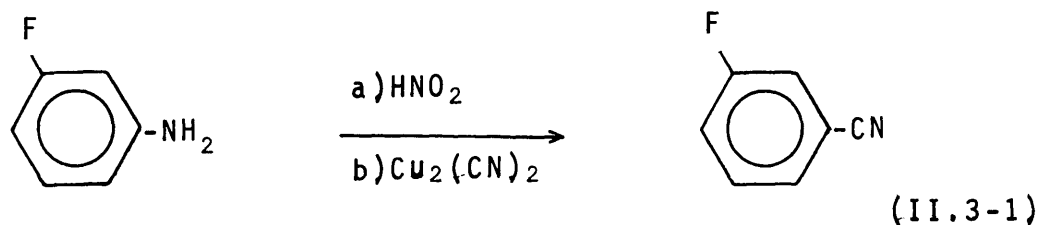
Preparación de 3-fenil-2-metil-1-m-tolil-1-propanona (II.2).

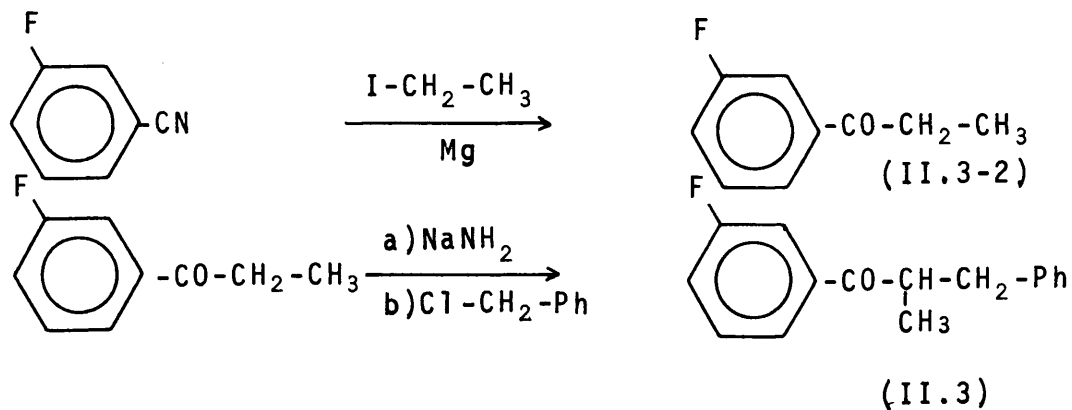


Preparación 3-fenil-1-p-fluorfenil-2-metil-1-propanona (I.3).

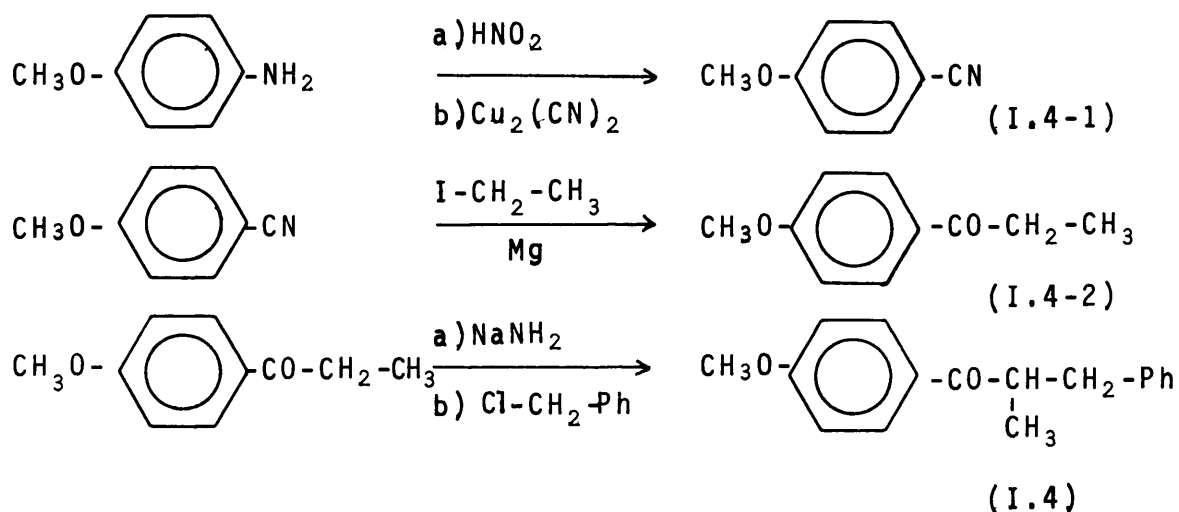


Preparación 3-fenil-1-m-fluorfenil-2-metil-1-propanona (II.3).

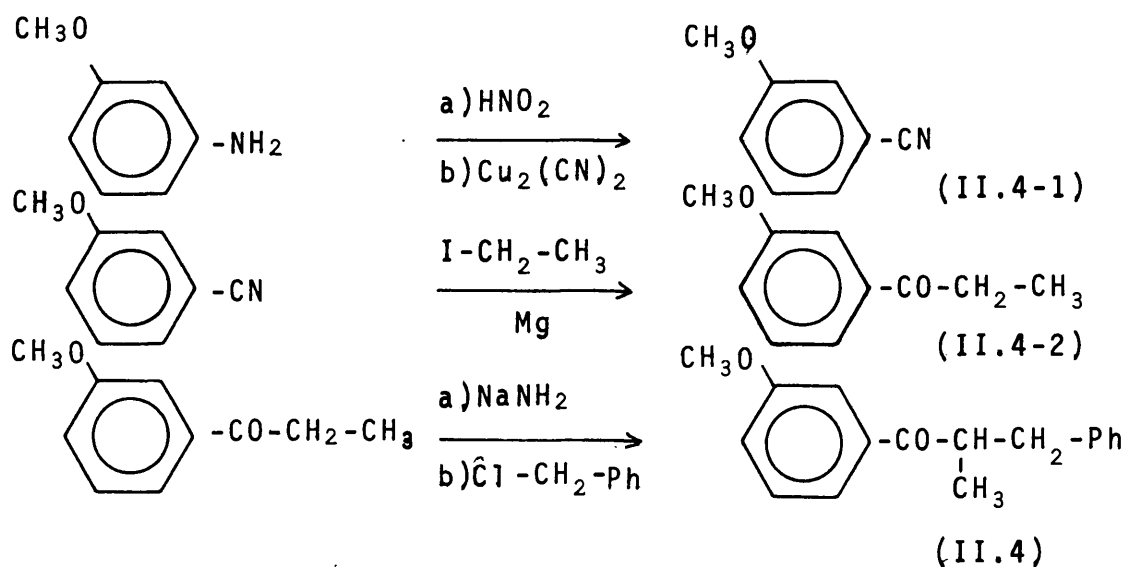




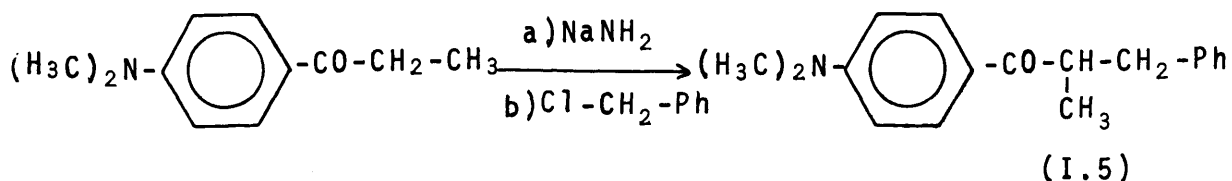
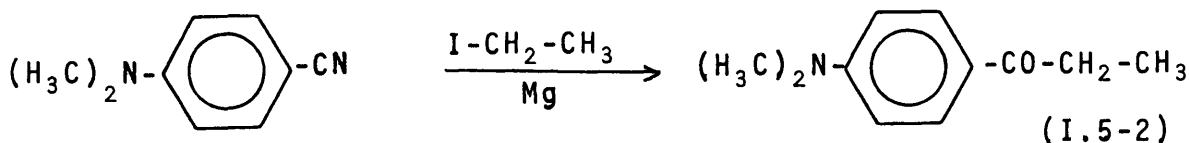
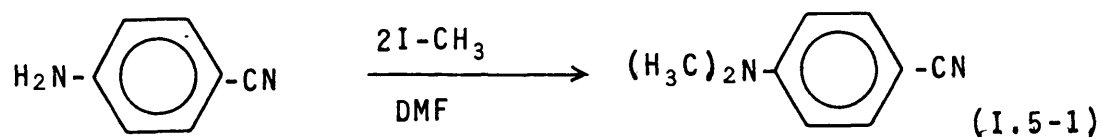
Preparación de 3-fenil-2-metil-1-p-metoxifenil-1-propanona (I.4).



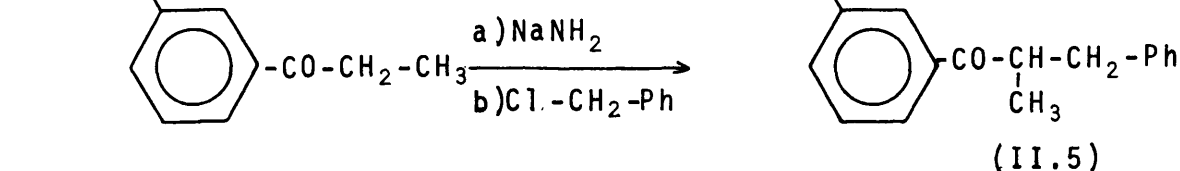
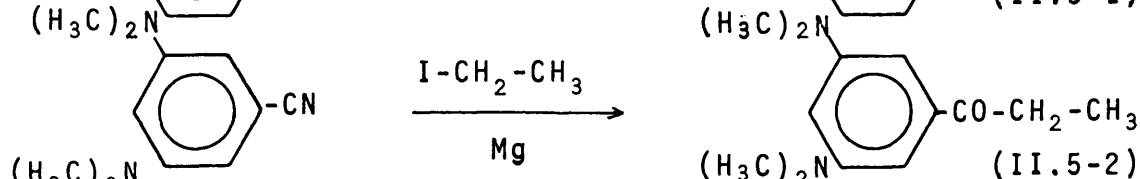
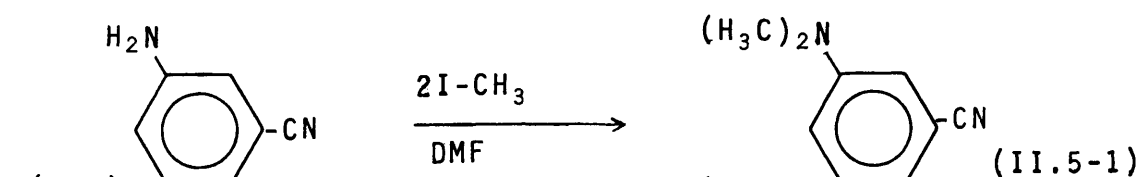
Preparación de 3-fenil-2-metil-1-m-metoxifenil-1-propanona (II.4).



Preparación de 3-fenil-2-metil-1-p-N,N-dimetilamino**fenil**-1-propanona (I.5).



Preparación de 3-fenil-2-metil-1-m-N,N-dimetilamino**fenil**-1-propanona (II.5).



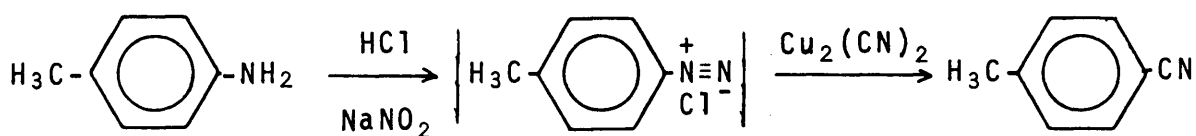
Los distintos pasos de las síntesis, previamente seleccionadas entre las posibles vías de obtención debido a la asequibilidad de los productos necesarios, pueden clasificarse en tres grupos diferentes:

1.1. PREPARACION DE BENZONITRILOS META Y PARA-SUSTITUIDOS.

1.1.1. Obtención de para-tolunitrilo (I.2-1), meta-tolunitrilo (II.2-1), meta-fluorbenzonitrilo (II.3-1), para-metoxiben-
zonitrilo (I.4-1), meta-metoxibenzonitrilo (II.4-1).

Se prepararon mediante la reacción de Sandmeyer, a partir de la amina aromática correspondiente, por formación de la sal de diazonio y su posterior tratamiento con una disolución de $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ (1).

1.1.1.A. Preparación de para-tolunitrilo (I.2-1).



M	107,15	36,46/68,99	179,11	117,15
---	--------	-------------	--------	--------

P. f. 43-5°C Eb.(°C)/Torr 104-6/20

a) Preparación de la disolución de $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ a partir de la de Cu_2Cl_2 :

En un matraz de tres bocas de 3 l de capacidad, se prepara una solución de 156,2 g (0,62 moles) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ cristalizado y 40 g (0,70 moles) de cloruro sódico en 500 ml de agua caliente. El matraz se provee de un agitador mecánico y en el transcurso de 5-10 min se añade una disolución alcalina de Na_2SO_3 (33,1 g de NaHSO_3 + 21,8 g de NaOH en 250 ml de agua) la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se lava por decantación.

El Cu_2Cl_2 se obtiene en forma de polvo blanco, que sin embargo se oscurece por exposición al aire.

Este Cu_2Cl_2 se suspende en 250 ml de agua fría, se le añade una disolución de 81,2 g (1,62 moles) de NaCN (96-98%)

en 125 ml de agua y se agita la mezcla con lo que el Cu_2Cl_2 disuelve con considerable desprendimiento de calor, la mezcla se enfría entonces rodeando el matraz con agua fría.

b) Preparación de para-tolunitrilo:

Mientras se enfría la disolución de cianuro cuproso, se mezcla en un matraz de tres bocas, de 3 l de capacidad, 53,5 g (0,5 moles) de p-toluidina¹ con 125 ml de HCl comercial del 28% (p.e. 1,4) y el suficiente hielo machacado, aproximadamente 500 g, para dejar la temperatura de la mezcla en 0°C. Se añade con agitación, una disolución de 35 g (0,507 moles) de NaNO_2 en 100 ml de agua, sobre la suspensión resultante del clorhidrato de para-toluidina, manteniendo la temperatura entre 0-5°C, por la adición de hielo machacado. La adición de NaNO_2 lleva unos 5 minutos, al final de la operación la mezcla debe manifestar una reacción clara y permanente de HNO_2 libre al papel de yoduro de almidón. El volumen final de la disolución es de 0,5-1 l, la mezcla se neutraliza ahora cuidadosamente incorporando Na_2CO_3 seco, con agitación constante, empleando papel de tornasol para precisar el punto final, se necesitan unos 25 g de Na_2CO_3 .

La disolución fría de cianuro cuproso se refrigera hasta 0-5°C por incorporación de hielo y se vierte sobre su superficie 500 ml de benceno. A esta mezcla se le añade lentamente la disolución, neutralizada y fría, del compuesto de diazonio. Durante la adición que dura unos 30 minutos, se mantiene una agitación lo suficientemente vigorosa para que el benceno de la superficie sea arrastrado constantemente, y la temperatura se mantiene entre 0-5°C añadiendo hielo de vez en cuando. En cuanto la disolución de diazonio se pone en contacto con el cianuro cuproso, se forma un precipitado oleoso, amarillo-pardo que inmediatamente comienza a desprender nitrógeno, el nitrilo resultante lo extrae el benceno en cuanto se forma. Cuando ha terminado la adición, la mezcla se mantiene a 0-5°C durante 30 minutos más, pasados los cuales se permite

que tome la temperatura ambiente (20-25°C) , lo que suele requerir unas 3 horas.

Se continua la agitación durante 2 horas más y el matraz se rodea de agua caliente o vapor y se calienta a 50°C , sin agitación. La mezcla se deja en reposo hasta que se enfria y entonces se decanta la capa orgánica , se extrae dos veces la acuosa con benceno y se destilan en en corriente de vapor los extractos reunidos en un matraz de 3 l hasta que no pase aceite; se recogen unos 3 l de destilado. El agua se decanta y la capa orgánica se destila a presión normal hasta casi la total eliminación del benceno.

El producto final se destila con una pequeña columna vigreux, recogiendo la fracción que pasa a 101-2°C/17 torr (temperatura del baño de silicona 194-198°C).

Obtenidos 38,66 g (0,33 moles) *Rendimiento máx.* : 66% .

La pureza del producto y su identificación se dedujo por espectroscopía IR (n° 1 de la colección): El producto obtenido presenta banda característica de la función nitrilo ($-C\equiv N$) a 2.224 cm^{-1} y ausencia de otros grupos funcionales que pudieran impurificarle como ($-O-H$) y ($-N-H$) entre 3.600 y 3.200 cm^{-1} , y por C.G.L. :

Columna: polifenileter al 5% sobre Chromosorb G-AW

Longitud: 2 m

Diámetro: 1/8"

Temperatura columna: 160°C

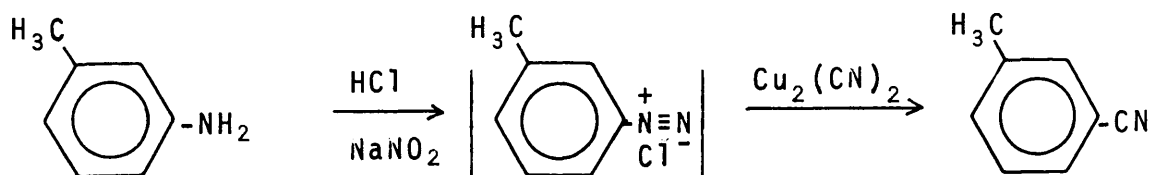
Temperatura inyección: 250°C

F.I.D. : 270°C

Flujo gas portador (N_2) : 35 ml/min.

Aparato: Hewlett-Packard 5750

1.1.1.B. Preparación de meta-tolunitrilo (II.2-1).



M	107,15	36,46/68,99	179,11	117,15
---	--------	-------------	--------	--------

Eb.(°C)/torr	203/760			90/14
--------------	---------	--	--	-------

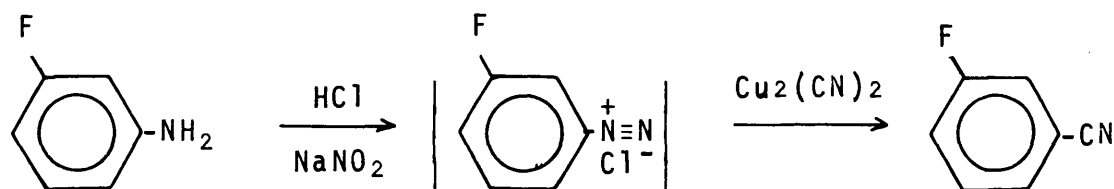
Se verificó según el procedimiento descrito en 1.1.1.A utilizando las mismas cantidades allí referidas.

El producto final, una vez eliminado el disolvente, se rectificó con una pequeña columna vigreux, recogiendo la fracción que paso a 99°C/17 torr (temperatura del baño de silicona 197-210°C).

Obtenidos 37,0 g . Rendimiento máx. : 64% .

La pureza del producto y su identificación se dedujo por C.G.L.² y espectroscopia IR (n° 2 de la colección).

1.1.1.C. Preparación de meta-fluorbenzonitrilo (II.3-1).



M	111,12	36,46/68,99	179,11	121,11
---	--------	-------------	--------	--------

Eb.(°C)/torr	187-8/760			69-70/12
--------------	-----------	--	--	----------

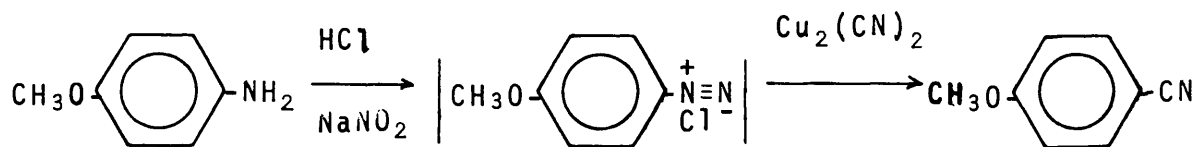
Se verificó según el procedimiento descrito en 1.1.1.A, utilizando 16,6 g (0,15 moles) de meta-fluoranilina¹ como producto de partida.

El producto final, una vez eliminado el disolvente, se rectificó con una pequeña columna vigreux, recogiendo la fracción que pasó a 69-70°C/12 torr (temperatura del baño de silicona 150-190°C).

Obtenidos 12,36 g (0,102 moles). Rendimiento máx.: 69%.

La pureza e identificación del producto se dedujo por C.G.L.² y espectroscopía IR (n° 3 de la colección).

1.1.1.D. Preparación de para-metoxibenzonitrilo (I.4-1).



M	123,16	36,46/68,99	179,11	133,16
---	--------	-------------	--------	--------

P.f.(°C)	57-60			61-62
----------	-------	--	--	-------

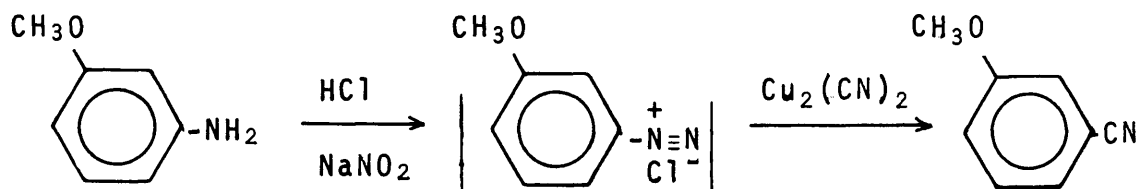
Se verificó según el procedimiento descrito en 1.1.1.A, utilizando 61,58 g (0,5 moles) de p-anisidina¹, como producto de partida.

El producto final, eliminado el disolvente, solidifica en cristales (agujas) amarillos que presentan un p.f.=60-61°C, una vez purificados por cristalización en etanol-agua como disolvente.

Se obtienen 36,5 g (0,27 moles). Rendimiento máx.: 54% .

La pureza del producto y su identificación se dedujo por C.G.L.² y espectroscopía IR (n° 4 de la colección).

1.1.1.E. Preparación de meta-metoxibenzonitrilo (II.4-1).



M	123,16	36,46/68,99	179,11	133,16
Eb.(°C)/torr	251/760			120/22

Se verificó según el procedimiento descrito en 1.1.1.A, utilizando 61,58 g (0,5 moles) de m-anisidina¹, como producto de partida.

El producto final, una vez eliminado el disolvente, se rectificó con una pequeña columna vigreux, recogiendo la fracción que paso a 120-1°C/22 torr (temperatura del baño de silicona 197-9°C).

Se obtienen 27,0 g (0,20 moles). Rendimiento máx.: 40% .

La pureza del producto y su identificación se llevó a cabo por C.G.L.² y espectroscopía IR (n° 5 de la colección).

1.1.2. Obtención de para-N,N-dimetilaminobenzonitrilo (1.5-1) y meta-N,N-dimetilaminobenzonitrilo (II.5-1).

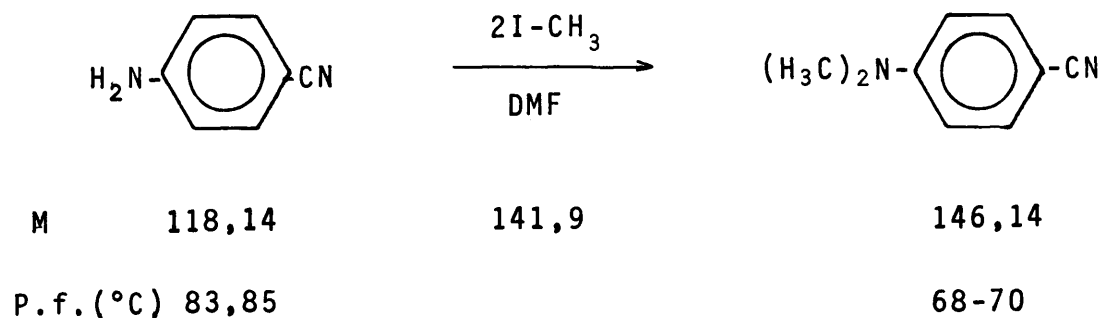
Se prepararon a partir del aminobenzonitrilo correspon-

diente, por metilación del grupo amino primario. La reacción de metilación, seguida por C.G.L.³, se llevó a cabo utilizando los siguientes métodos:

- a) Tratamiento del aminobenzonitrilo con NaH en dioxano como disolvente y posterior adición de ICH_3 , según el procedimiento descrito por Major y Peterson (2). Rendimiento cromatográfico en amina secundaria: 20%⁴.
- b) Calentamiento a reflujo con ICH_3 , adicionando posteriormente CH_3OH , con objeto de favorecer el medio básico, según el procedimiento descrito por W.C.Davies (3). Rendimiento cromatográfico en amina terciaria: 50%⁴.
- c) Calentamiento a reflujo del aminobenzonitrilo con ICH_3 en presencia de solución acuosa al 8% al Na_2CO_3 , según el procedimiento descrito por Auwers (4). Rendimiento cromatográfico en amina terciaria del 45%⁴.
- d) Calentamiento a reflujo del aminobenzonitrilo con ICH_3 , utilizando N,N-dimetilformamida como disolvente, según el procedimiento descrito por Patai y Weiss (5). Rendimiento cromatográfico en amina terciaria del 90 a 100%.

De la observación de los resultados obtenidos en los diferentes métodos expuestos, se escogió el procedimiento d-como procedimiento de síntesis de N,N-dimetilaminobenzonitrilos. Las posibles trazas de amina primaria y secundaria se eliminan por tratamiento con anhídrido acético de la mezcla bruta de reacción y posterior purificación de la amina terciaria por arrastre en corriente de vapor.

1.1.2.A. Preparación de para-N,N-dimetilaminobenzonitrilo (I.5-1) (5).



En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de un sistema de agitación mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se colocan 10 g (0,084 moles) de para-aminobenzonitrilo¹ disuelto en 100 ml de N,N-dimetilformamida, la disolución se calienta hasta alcanzar la temperatura de reacción (40-50°C), adicionando a continuación 29,73 g (0,21 moles) de ICH₃ [relación molar 1:25].

Terminada la adición, la masa de reacción se mantiene a 40°C durante 72 horas, con fuerte agitación. Después de evaporado el exceso de ICH₃ el residuo se lava con NaOH al 5%. La amina, o mejor, la mezcla de aminas es extraída con éter dietílico y secada con MgSO₄ anhidro.

Una vez seca la mezcla bruta de reacción, se trata con un volumen igual de anhídrido acético para convertir la amina primaria y secundaria en sus acetilderivados. Después de mantenerla durante 4 horas, la mezcla se neutraliza con Na₂CO₃ y posteriormente con disolución de NaOH diluida. Esta mezcla se destila en corriente de vapor, arrastrándose pura la amina terciaria, la cual se separa del destilado extrayendo con Et₂O.

Después de las operaciones usuales de lavado, se secó con MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. Obtenidos 11,55 g de un residuo sólido blanco. (Rendimiento:93%), que presenta un p.f.=67-70°C.

El producto se identificó por sus espectros de IR (n° 6 colección) y $^1\text{HRMN}$ (n° 7 colección) y su pureza se detectó por C.G.L:

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb P-AW

Longitud: 2 m

Diámetro: 1/8"

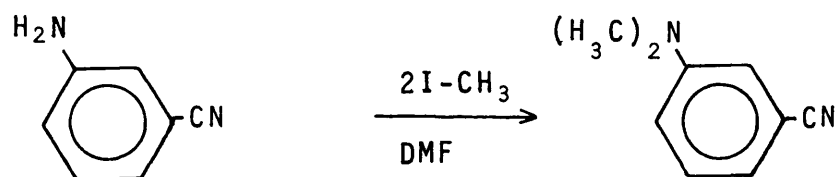
Temperatura columna: 160°C

Temperatura inyección: 250°C

F.I.D.: 270°C

Flujo gas portador (N_2): 35 ml/min.

1.1.2.B. Preparación de m-N,N-dimetilaminobenzonitrilo (II.5-1) (5).



M 118,14

141,9

146,14

P.f.(°C) 51-3

Eb.(°C)/Torr 110-1/1

Se verificó según el procedimiento descrito en 1.1.2.A, utilizando 21 g (0,177 moles) de m-aminobenzonitrilo¹.

El producto final, una vez eliminado el disolvente, se rectificó con una pequeña columna vigreux, recogándose la fracción que paso a 110-1°C/1 torr (temperatura del baño de silicona 192-210°C).

Se obtienen 17,3 g (0,112 moles). Rendimiento máx.: 67% .

El producto se identificó por sus espectros de IR (n° 8 colección) y $^1\text{HRMN}$ (n° 9 colección) y su pureza se siguió por C.G.L.⁵.

1.2. PREPARACION DE PROPIOFENONAS META Y PARA-SUSTITUIDAS.

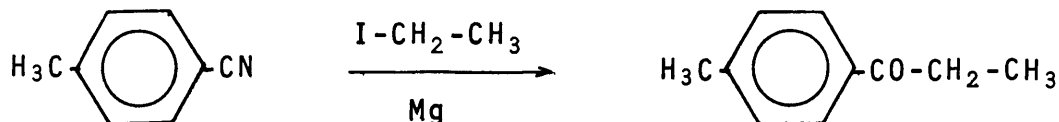
Las diferentes propiofenonas sustituidas se prepararon por reacción del yoduro de etilmagnesio y el arenonitrilo correspondiente en éter dietílico anhidro, en dos etapas:

- a) Formación del yoduro de etilmagnesio en éter dietílico anhidro.
- b) Condensación del magnesiano con el arenonitrilo correspondiente.

ya que el procedimiento general descrito por Birch (6) y Baddeley (7), da inmejorables resultados cuando la condensación corresponde al alcoholmagnesio y nitrilo aromático.

La reacción es prácticamente cuantitativa, empleando un exceso apropiado de yoduro de etilmagnesio y las propiofenonas obtenidas presentan una pureza cromatográfica superior al 90%⁴.

1.2.1. Preparación de para-metilpropiofenona (I.2-2) (1) .



M	117,52	155,68/24	148,20
Eb.(°C)/Torr	104-6/20	71-2/760	135/30

A. Preparación de yoduro de etilmagnesio.

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador mecánico

co, embudo de adición y refrigerante de reflujo protegido con un tubo de CaCl_2 , se ponen 10,04 g (0,41 moles), de virutas de Mg^6 , se cubren con éter dietílico anhidro⁷ y se añaden unas gotas de yoduro de etilo⁸ puro para iniciar la reacción, calentando un poco con la mano; el resto de yoduro de etilo, en total 63,88 g (0,41 moles) se diluyen a doble volumen con eter y así son añadidos gota a gota a la masa de reacción, teniendo cuidado que ésta no se *embale*. Cuando lo hace (reflujo rápido) se corta la adición hasta alcanzar de nuevo la velocidad óptima de reflujo que ha de ser la misma que la de adición.

B. Preparación de para-metilpropiofenona.

La mezcla de reacción se mantiene agitándose, aproximadamente durante dos horas más, hasta observar que todo el magnesio ha reaccionado. Pasado este tiempo se añaden 16,4 g (0,139 moles) de para-metilbenzonitrilo (1 mol por cada 3 moles de compuesto de Grignard) observándose que el producto de reacción se vuelve pardo-amarillento, sin que se aprecie elevación de temperatura.

Completada la adición se agita durante 17 a 20 horas y el complejo de magnesio se descompone a la cetimina vertiendo lo sobre hielo triturado; precipitan las sales magnésicas que se disuelven por la subsiguiente adición de H_2SO_4 15%. Durante el proceso, la capa etérea cambia de color dando una solución naranja.

Las capas combinadas acuosa y etérea se calientan en baño de vapor durante dos horas; pasado este tiempo el éter destila enteramente. Un olor a amoniaco en este lugar indica que la cetimina no ha sido hidrolizada por completo y, en este caso, es necesario adicionar mayor cantidad de H_2SO_4 .

La cetona fue separada y la capa acuosa se extrajo con eter dietílico varias veces. Una vez lavadas con agua, con tio-

sulfato sódico (para eliminar el yodo liberado) y NaHCO_3 hasta neutralidad, los extractos etéreos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se eliminó el disolvente y el residuo se destiló a presión reducida con una pequeña columna vigreux.

Se recogió la fracción que pasó a $112-14^\circ\text{C}/9$ torr (temperatura del baño de silicona $168-174^\circ\text{C}$).

Obtenidos 18,76 g (0,126 moles). Rendimiento máx. : 91% .

El producto se caracterizó por su espectro IR (n° 10 colección) : máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1680 cm^{-1} (fuente, tensión $C=0$) y su pureza se siguió por C.G.L.:

Columna: Apiezón M al 4% sobre chromosorb G-AW

Longitud: 2 m

Diámetro: 1/8"

Temperatura columna: 180°C

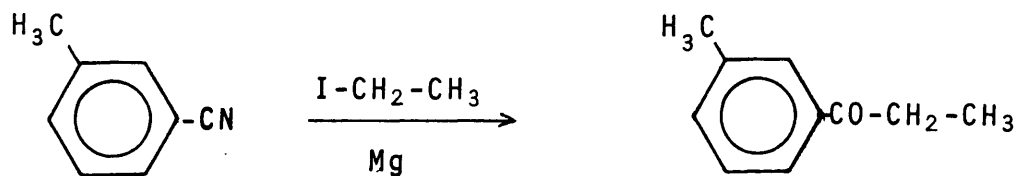
Temperatura inyección: 250°C

F.I.D.: 270°C

Flujo gas portador (N_2): 35 ml/min.

Tiempo de retención: 4,4 minutos

1.2.2. Preparación de meta-metilpropiofenona (II.2-2) (1).



M	117,52	155,68/24	148,20
Eb. ($^\circ\text{C}$)/torr	90/14	71-2/760	134/32

Se siguió el procedimiento descrito en 1.2.1, utilizando 10,8 g (0,091 moles) de m-metilbenzonitrilo, recogiénose la fracción que pasó a 110-12/9 torr (temperatura del baño de sílica 160-166°C).

Obtenidos 9,55 g (0,064 moles). Rendimiento máx.: 70%.

El producto se caracterizó por su espectro IR (n° 11 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales) : 1685 cm^{-1} (fuerte, tensión CO) y su pureza se siguió por C.G.L.:

Columna: Goma de sílica al 1% sobre Chromosorb W

Longitud: 2 m

Diámetro 1/8"

Temperatura columna: 180°C

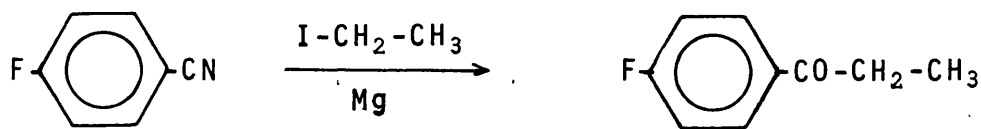
Temperatura inyección: 250°C

F.I.D.: 270°C

Flujo gas portador (N_2): 35 ml/min.

Tiempo de retención: 5 minutos.

1.2.3. Preparación de para-fluorpropiofenona (I.3-1) (1).



M	121,11	155,68/24	152,0
Eb.(°C)/torr	188/760	71-2/760	110/16

Se siguió el procedimiento descrito en 1.2.1, utilizando 10 g (0,082 moles) de para-fluorbenzonitrilo¹, recogiénose la

fracción que pasó a 110°C/16 torr (temperatura del baño de silicón a 200-3°C).

Obtenidos 9,8 g (0,064 moles). Redimiento máx.: 78% .

El producto se caracterizó por su espectro IR (n° 12 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1685 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O) y su pureza se siguió por C.G.L.:

Columna: Polifeniléter al 5% sobre chromosorb G-AW

Longitud: 2 m

Diámetro: 1/8"

Temperatura columna: 160°C

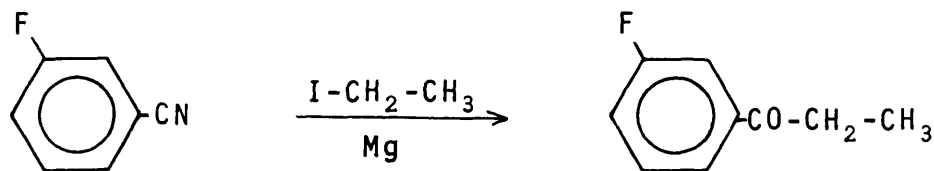
Temperatura inyección: 250°C

F.I.D.: 270°C

Flujo del gas portador (N₂): 35 ml/min.

Tiempo de retención: 8 minutos.

1.2.4. Preparación de meta-fluorpropiofenona (II.3-2) (1).



M	121,11	155,68/24	152,0
Eb.(°C)/torr	69-70/12	71-2/760	115/26

Se siguió el procedimiento descrito en 1.2.1, utilizando 11,5 g (0,094 moles) de meta-fluorbenzonitrilo, recogiénose la

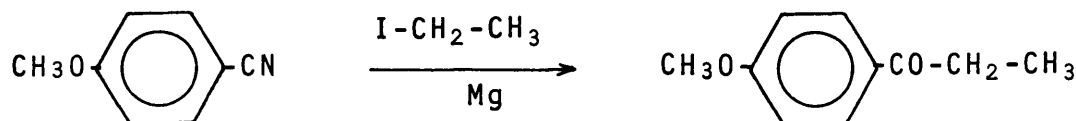
fracción que pasó a 109°C/16 torr⁹ (temperatura del baño de sílica 180-190°C).

Se obtienen 11,2 g (0,073 moles). Rendimiento máx.: 78%.

El producto se caracterizó por su espectro IR (n° 13 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1690 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O) y su pureza se siguió por C.G.L.¹⁰:

Tiempo de retención: 11 minutos.

1.2.5. Preparación de para-metoxipropiofenona (1.4-2) (1).



M	133,16	155,68/24	164,20
---	--------	-----------	--------

P.f.(°C)	61-2	Eb.(°C)/torr	71-2/760	92-4/0,2
----------	------	--------------	----------	----------

Se siguió el procedimiento 1.2.1, utilizando 9 g (0,067 moles) de para-metoxibenzonitrilo, recogiendo la fracción que pasó a 92-94°C/0,2 torr (temperatura del baño de sílica 140-158°C).

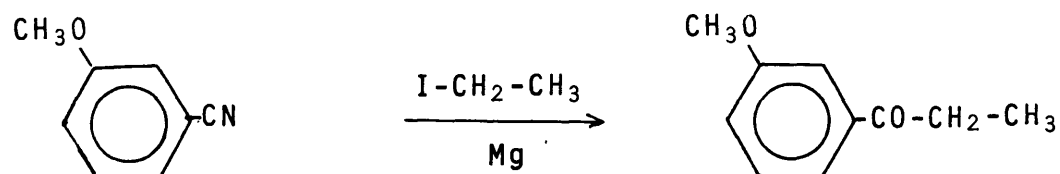
Se obtienen 8,3 g (0,050 moles). Rendimiento máx.: 75%.

El producto se caracterizó por su espectro IR (n° 14 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre

cristales): 1675 cm^{-1} (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$) y su pureza se siguió por C.G.L.¹¹:

Tiempo de retención: 23 minutos.

1.2.6. Preparación de meta-metoxipropiofenona (II.4+2) (1).



M	133,16	155,68/24	164,20
Eb. (°C)/torr	120/22	71-2/760	104-5/2

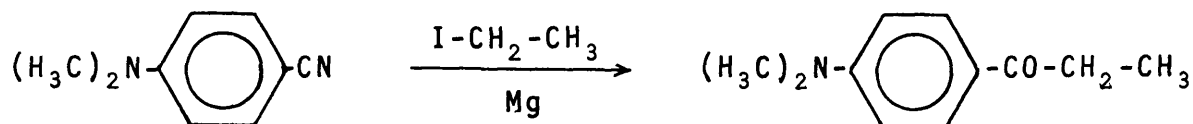
Se siguió el procedimiento descrito en 1.2.1, utilizando 7,3 g (0,054 moles) de meta-metoxibenzonitrilo, recogándose la fracción que pasó a $104-5^{\circ}\text{C}/2$ torr (temperatura del baño de silicona $146-156^{\circ}\text{C}$).

Obtenidos 7,49 g (0,045 moles). Rendimiento máx.: 83% .

El producto se caracterizó por su espectro IR en sus frecuencias fundamentales (n° 15 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1685 cm^{-1} (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$) y su pureza se siguió por C.G.L.¹¹:

Tiempo de retención: 19 minutos.

1.2.7. Preparación de para-N,N-dimetilaminopropiofenona (I.5-2) (1).



M	146,14	155,68/24	177,14
P.f.(°C)	68-70	Eb.(°C)/torr 71-2/760	P.f.(°C) 103-4

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.2.1, utilizando 7,8 g (0,053 moles) de p-N,N-dimetilaminobenzonitrilo. Después de 72 horas de agitación a temperatura de reflujo de éter, se efectuó la hidrólisis, vertiendo el producto de reacción sobre hielo y completando la misma, con adición de H₂SO₄ al 15% .

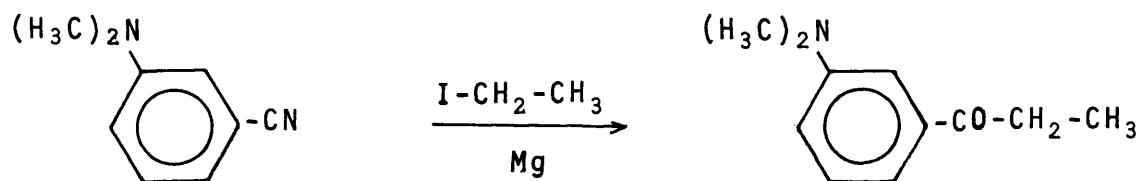
A continuación se alcalinizó la mezcla con KOH hasta pH básico, y se extrajo con éter dietílico. Los extractos se lavaron con agua hasta pH neutro y se secaron con MgSO₄ anhidro.

Eliminado el disolvente, se obtuvieron 8,5 g de un residuo sólido amarillo, que una vez purificado por cristalización en metanol/agua como disolvente, se presenta en forma de agujas amarillas de p.f. = 102-104°C . (Rendimiento máx.: 90%) .

El producto se caracterizó por sus espectros de IR (n° 16 colección): máximos de absorción característicos (CHCl₃): 1660 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O) y de ¹HRMN (n° 17 colección) y su pureza se siguió por C.G.L.:

Columna: UCC al 10% sobre chromosorb P-AW
 Longitud: 2 m
 Diámetro: 1/8"
 Temperatura columna: 160°C
 Temperatura cámara de inyección: 250°C
 F.I.D.: 270°C
 Flujo gas portador (N₂): 35 ml/min.
 Tiempo de retención: 19 minutos.

1.2.8. Preparación de meta-N,N-dimetilaminopropiofenona (II.5-2) (1).



M	146,14	155,68/24	177,14
Eb.(°C)/torr	110-1/1	71-2/760	114-6/0,5

Se siguió el procedimiento descrito en 1.2.7, utilizando 17,3 g (0,118 moles) de m-N,N-dimetilaminobenzonitrilo, recogiendo la fracción que pasó a 114-116°C/0,5 torr (temperatura baño de silicona: 160-178°C).

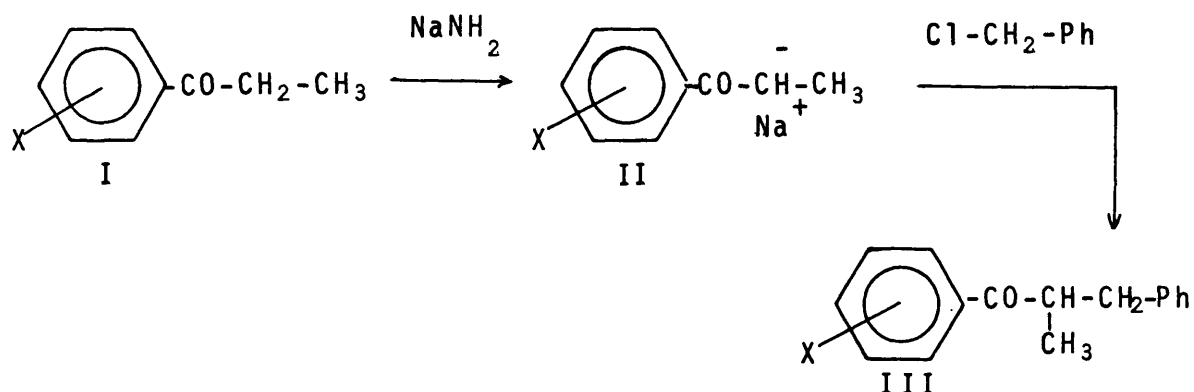
Se obtienen 18,5 g (0,104 moles). Rendimiento máx.: 88% .

El producto se caracterizó por sus espectros IR (n° 18 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1680 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O) y ¹HRMN (n° 19 colección) y su pureza se siguió por C.G.L.¹²:

Tiempo de retención: 9 minutos

1.3. SINTESIS DE 3-FENIL-2-METIL-1-MOP-(x)-FENIL-1-PROPANONAS.

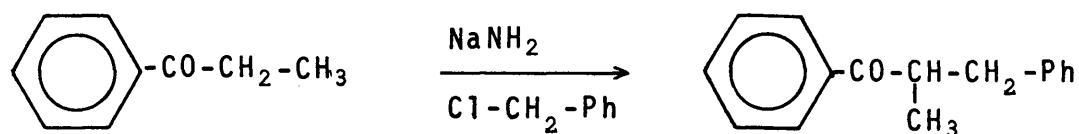
Se prepararon a partir de la propiofenona correspondiente por tratamiento con NaNH_2 y posterior adición de $\text{Cl-CH}_2\text{-Ph}$ en benceno anhidro, según el siguiente esquema de reacciones:



El análisis mediante C.G.L. de la mezcla bruta de reacción muestra, en todos los casos, la presencia de la correspondiente propiofenona de partida, cetona monobencilada y cetona dibencilada, siendo fácil el aislamiento y purificación de la α -bencil propiofenona correspondiente por las técnicas habituales.

Cada una de las cetonas monobenciladas¹³ así obtenidas, fueron sometidas a una ulterior purificación mediante percolación a través de una columna de vidrio rellena de gel de sílice¹⁴ y elución con una mezcla de eter de petróleo (80-100°C)/ eter dietílico en las proporciones de 95/5 (v/v) respectivamente.

1.3.1. Síntesis de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (I.1) (1) .



M	134,00	39,02/126,58	224,08
Eb.(°C)/torr	218/760	76-7/22	-

En un matraz de tres bocas, de 500 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, embudo de adición y refrigerante de reflujo protegido por un tubo de KOH, se introducen 12,10g (0,31 moles) de amiduro sódico¹⁵ muy finamente pulverizado bajo 180 ml de benceno anhidro⁷. Desde el embudo se añade de una sola vez 29 g (0,21 moles) de propiofenona¹⁶. La mezcla se calienta a reflujo, en baño de silicona a 100°C, durante diez horas. Al cabo de este tiempo el desprendimiento de amoníaco es despreciable. A continuación se añade gota a gota en el transcurso de 15 minutos - 28,19 (0,22 moles) de cloruro de bencilo recientemente destilado y la mezcla se calienta durante seis horas a reflujo.

Finalmente el contenido del matraz se vierte despacio sobre 200 ml de agua y hielo. Se decanta la capa bencénica, y se extrae con benceno la acuosa un par de veces, los extractos reunidos se secan sobre MgSO₄ anhidro. Una vez evaporado el disolvente, se siguió la pureza del producto de reacción por C.G.L.:

Columna: UCC al 10% sobre chromosorb P-AW
 Longitud: 2 m
 Diámetro: 1/8"

Temperatura columna: Programada desde 160° (4 minutos) a 225°C. Velocidad calentamiento: 10°C/min.

Temperatura inyección: 290°C

F.I.D.: 255°C

Flujo gas portador (N₂): 35 ml/min.

El análisis de la mezcla bruta por C.G.L. puso de manifiesto la existencia de dos componentes (tabla 1), posteriormente separados e identificados por su espectro de IR y ¹HRMN.

TABLA 1

Componente	%*	T.Retención (min.)	Identificación
1	75	14	1,3-difenil-2-metil-1-propanona
2	25	34	α,α'-dibencilpropiofenona

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

Se rectificó el residuo a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una pequeña columna vigreux, recogiendo-se la fracción que pasó a 115-7°C/0,1 torr (temperatura del baño de silicola 195-210°C). Se obtienen 22 g (0,098 moles).
Rendimiento máx.: 48% .

El producto se identificó como 1,3-difenil-2-metil-1-propanona, cuyo análisis y datos espectroscópicos se exponen a continuación:

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆O = C : 85,68% ; H : 7,14%
Hallado = C : 85,03 ; H : 7,35% .

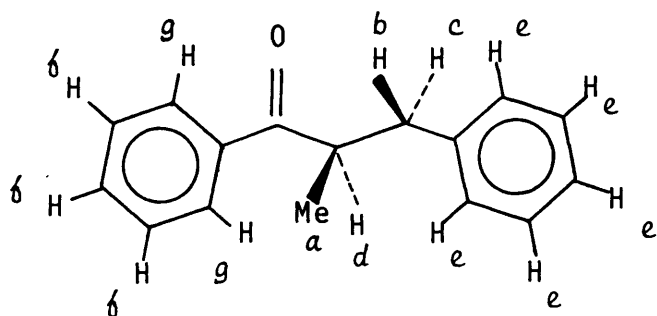
IR (n° 20 colección): máximos de absorción característicos
(líquido entre cristales): 1680 cm^{-1} (fuerte, tensión
 $\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{HRMN}$ (n° 21 colección, tabla 2).

EM (n° 22 colección, tabla 3).

TABLA 2

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona*.



Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,9	a
2	3,3-2,3	Multiplete	2H	-	b y c
3	3,8-3,3	Multiplete	1H	-	d
4	6,9	Singlete aparente	5H	-	e
5	7,3-7,1	Multiplete	3H	-	f
6	7,8-7,6	Multiplete	2H	-	g

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como refe
rencia interna, 25°C .

Aparato: Varian T-60.

TABLA 3

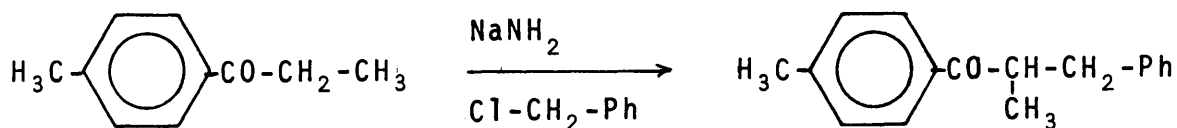
Espectro de masa de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona*.

Pico n°	Intensidad %**	m/e	Asignación
1	15,96	77	$C_6H_5^+$
2	17,64	91	$C_7H_7^+$
3	100,00	105	$C_6H_5.C\equiv O^+$
4	7,56	106	
5	5,04	209	$(M-CH_3)^+$
6	21,84	224	M^+
7	4,20	225	

(*) Aparato: Varian MAT-44S

(**) Con relación al pico base.

1.3.2. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanona (I.2)
(1).



M 148,20 39,02/126,58 238,30

Eb.(°C)/torr 112-4/9 77-8/22 -

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.3.1, utilizando 20,56 g (0,138 moles) de para-metilpropiofenona. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.¹⁷, puso de manifiesto la existencia de tres componentes (tabla 4). El residuo se rectificó a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una pequeña columna vigreux, recogién dose tres

fracciones (tabla 4), posteriormente identificadas por sus espectros IR y $^1\text{HRMN}$.

TABLA 4

Compo nente	%*	T.Retención. (min.)	Eb.°C/torr	Identificación
1	15	3	52-64/0,3	p-metilpropiofenona
2	80	16	132-4/0,2	3-fenil-2-metil-p-tolil-1-propa- nona
3	5	32	180-6/0,1	α,α' -dibencil-p-metilpropiofenona

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

Los datos espectroscópicos de 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanona, así como su análisis se dan a continuación:

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ = C : 85,60% ; H : 7,55% .
Hallado = C : 85,94% ; H : 8,03% .

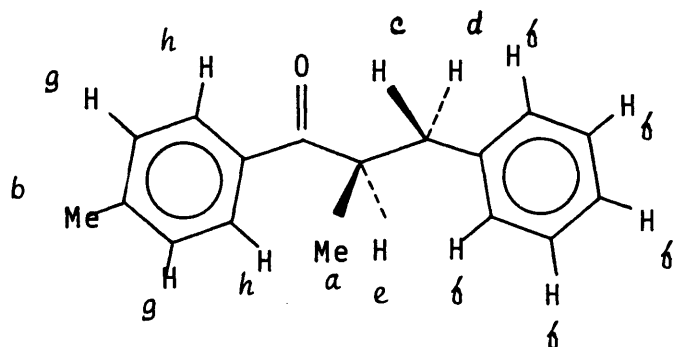
IR (n° 23 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1675 cm^{-1} (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{HRMN}$ (n° 24 colección, tabla 5).

EM (n° 25 colección, tabla 6).

TABLA 5

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanona*.



Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,9	a
2	2,3	Singlete	3H	-	b
3	3,2-2,4	Multiplete	2H	-	c y d
4	3,8-3,2	Multiplete	1H	-	e
5	7,1-6,8	Multiplete**	7H	-	f y g
6	7,5	Doblete aparente***	2H	8,0	h

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como referen
cia interna, 25°C .

(**) Constituido por el singlete aparente correspon
diente a los 5H f (δ :6,9) y la parte AA' del
sistema AA'BB' del anillo aromático p-sustitui
do.

(***) Parte BB' correspondiente al sistema AA'BB' .

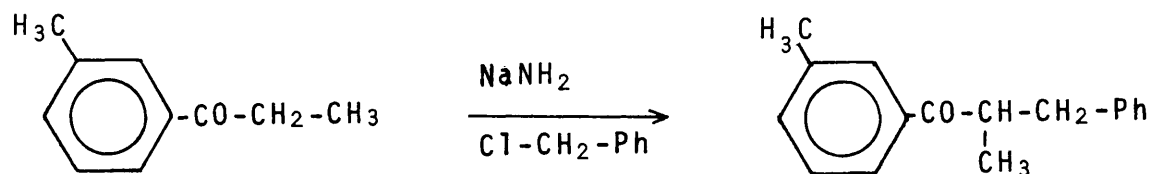
TABLA 6

Espectro de masa de 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanona.

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	5,79	65	$C_5H_5^+$
2	26,57	91	$C_7H_7^+$
3	100,00	119	$p-CH_3.C_6H_4.C\equiv O^+$
4	9,66	120	
5	7,24	223	$(M-CH_3)^+$
6	8,21	238	M^+

(*) Con relación al pico base.

1.3.3. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1-m-tolil-1-propanona (II.2)
(1).



M	148,20	39,02/126,58	238,30
Eb.(°C)/torr	134/32	77-8/22	-

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.3.1, utilizando 9,5 g (0,064 moles) de meta-metilpropiofenona. El análisis de la mezcla bruta de reacción por C.G.L.¹⁷ puso de manifiesto la existencia de un solo componente, con *tiempo de retención* de 14 minutos. Identificado como la correspondiente cetona monobencilada.

El residuo se rectificó a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una columna vigreux, recogiénose la fracu

ción que pasó a . 122-124°C/0,1 torr (temperatura del baño de sílica: 214-220°C). Se obtienen 10 g (0,041 moles). Rendimiento máx.: 64% .

La caracterización del producto principal de reacción como 3-fenil-2-metil-1-m-tolil-1-propanona se realizó mediante su análisis y parámetros espectroscópicos, que se indican a continuación:

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{18}O$ = C :85,60% ; H : 7,55%
Hallado = C : 85,82% ; H : 7,70% .

IR (n° 26 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1675 cm^{-1} (fuerte, tensión $C=O$).

EM (n° 27 colección, tabla 7).

$^1\text{HRMN}$ (n° 28 colección, tabla 8).

TABLA 7

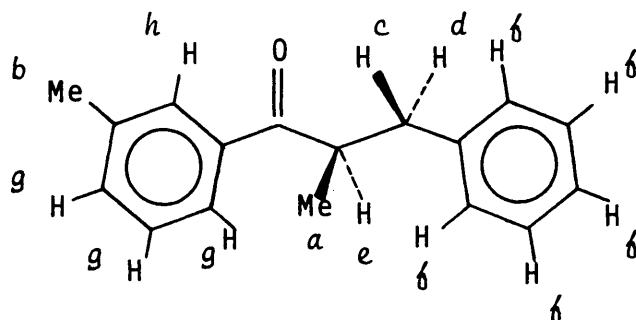
Espectro de masa de 3-fenil-2-metil-1-m-tolil-1-propanona.

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	6,77	65	$C_5H_5^+$
2	33,86	91	$C_7H_7^+$
3	100,00	119	$m-CH_3.C_6H_4.C\equiv O^+$
4	9,16	120	
5	3,58	238	M^+

(*) Con relación al pico base.

TABLA 8

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3-fenil-2-metil-1-m-tolil-1-propanona*.

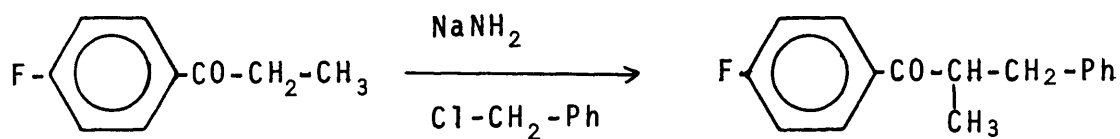


Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. aco plam. Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,9	a
2	2,3	Singlete	3H	-	b
3	3,3-2,4	Multiplete	2H	-	c y d
4	3,8-3,3	Multiplete	1H	-	e
5	7,6-6,8	Multiplete**	9H	-	f, g y h

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como refe
rencia interna, 25°C .

(**) Se observa superpuesto el singlete aparente
correspondiente a los 5H f (δ :6,9 ppm).

1.3.4. Síntesis 3-fenil-1-p-fluorfenil-2-metil-1-propanona (I.3)
(1).



M	152,0	39,02/126,58	242,0
Eb. ($^\circ\text{C}$)/torr	110/16	77-8/22	-

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.3.1, utilizando 10 g (0,065 moles) de para-fluorpropiofenona. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.¹⁷, puso de manifiesto la existencia de tres componentes (tabla 9).

El residuo se rectificó a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una pequeña columna vigreux, recogiéndose dos fracciones (tabla 9), posteriormente identificadas por sus espectros IR y ¹HRMN.

TABLA 9

Compo nente	%*	T.Retención (min.)	Eb.°C/torr	Identificación
1	7,4	2,8	33-7/0,2	<u>p</u> -fluorpropiofenona
2	83,0	14,0	124-6/0,2	3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil- 1-propanona
3	9,0	27,0	-	α,α' -dibencil- <u>p</u> -fluorpropiofeno <u>na</u>

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

Los datos espectroscópicos de 3-fenil-1-p-fluorfenil-2-me-
til-1-propanona, así como su análisis se indican a continuación:

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{15}OF$ = C : 79,33% ; H : 6,19% .
Hallado = C : 79,57% ; H : 6,41% .

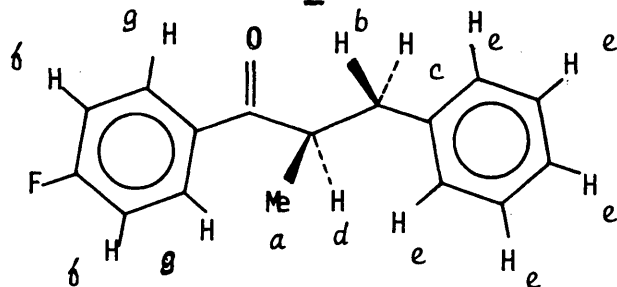
IR (n° 29 colección): máximos de absorción característicos
(líquido entre cristales): 1680 cm^{-1} , (fuerte, tensión
C=O) .

$^1\text{HRMN}$ (n° 30 colección, tabla 10).

EM (n° 31 colección, tabla 11).

TABLA 10

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3-fenil-1-p-fluorfenil-2-metil-1-propanona*.



Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,8	a
2	3,3-2,3	Multiplete	2H	-	b y c
3	3,9-3,3	Multiplete	1H	-	d
4	7,1-6,7	Multiplete**	7H	-	e y f
5	7,9-7,5	Multiplete	2H	-	g

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como referen
cia interna, 25°C .

(**) Se observa superpuesto el singlete aparente co-
rrespondiente a los 5H f (δ :6,9 ppm).

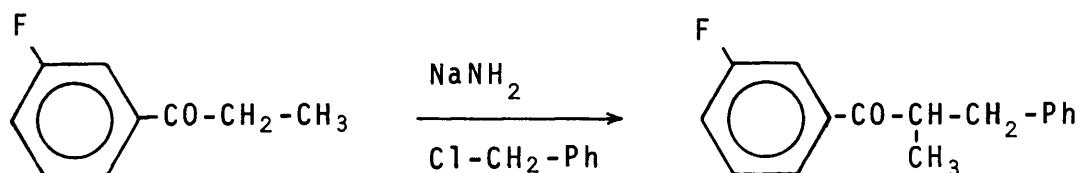
TABLA 11

Espectro de masa de 3-fenil-1-p-fluorfenil-2-metil-1-propanona.

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	18,05	91	$C_7H_7^+$
2	11,57	95	$p-F.C_6H_4^+$
3	100,00	123	$p-F.C_6H_4.C\equiv O^+$
4	8,79	124	
5	4,16	227	$(M-CH_3)^+$
6	9,72	242	M^+

(*) Con relación al pico base.

1.3.5. Síntesis de 3-fenil-1-m-fluorfenil-2-metil-1-propanona (II.3) (1).



M	150,0	39,02/126,58	242,0
Eb.(°C)/torr	109/16	77-8/22	-

Se siguió el procedimiento descrito en 1.3.1, utilizando 11,2 g (0,073 moles) de meta-fluorpropiofenona. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.¹⁷, puso de manifiesto la existencia de dos componentes (tabla 12).

El residuo se rectificó a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una pequeña columna vigreux, recogiendo se las fracciones indicadas en la tabla 12, posteriormente iden

tificadas por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$.

TABLA 12

Compo nente	T.Retención		Eb. °C/torr	Identificación
	%*	(min.)		
1	12,5	2,0	45-52/0,8	<u>m</u> -fluorpropiofenona
				3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil-
2	87,5	11,5	124-6/0,5	1-propanona

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

Los datos espectroscópicos correspondientes a la 3-fenil-1-m-fluorfenil-2-metil-1-propanona, así como su análisis, se indican a continuación:

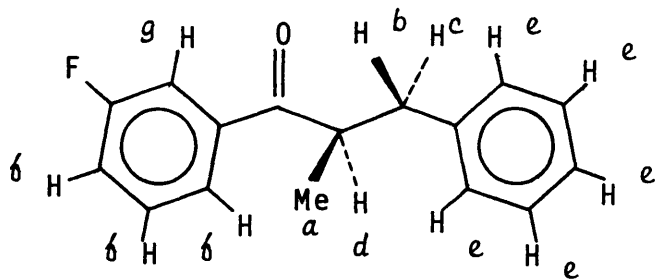
Análisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}$ = C : 79,33% ; H : 6,19% ;
Hallado = C : 78,92 ; H : 6,07% .

IR : (n° 32 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1685 cm^{-1} , (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 33 colección, tabla 13).

EM (n° 34 colección, tabla 14).

TABLA 13

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3-fenil-1-m-fluorfenil-2-metil-1-propanona*.

Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. aco plam. Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,8	a
2	3,2-2,3	Multiplete	2H	-	b y c
3	3,9-3,3	Multiplete	1H	-	d
4	7,6-6,8	Multiplete	9H	-	e, f y g

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como refe
rencia interna, 25°C .

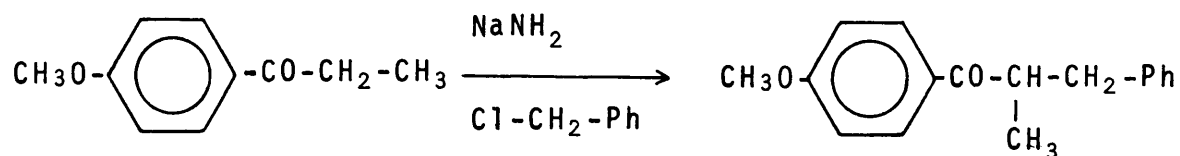
TABLA 14

Espectro de masa de 3-fenil-1-m-fluorfenil-2-metil-1-propanona.

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	48,43	91	C_7H_7^+
2	18,43	95	$\text{m-F.C}_6\text{H}_4^+$
3	100,00	123	$\text{m-F.C}_6\text{H}_4.\text{C}\equiv\text{O}^+$
4	8,12	124	
5	5,93	227	$(\text{M-CH}_3)^+$
6	7,81	242	M^+

(*) Con relación al pico base.

1.3.6. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1-p-metoxifenil-1-propanona (I.4) (1).



M	164,20	39,02/126,58	254,0
Eb.(°C)/torr	92-4/0,2	77-8/22	-

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.3.1, utilizando 8 g (0,044 moles) de para-metoxipropiofenona. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.¹⁷, puso de manifiesto la existencia de tres componentes (tabla 15).

El residuo se rectificó a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una pequeña columna vigreux, recogiendo se las fracciones indicadas en la tabla 15, posteriormente identificadas por sus espectros IR y ¹HRMN.

TABLA 15

Componente	%*	T.Retención (min.)	Eb.°C/torr	Identificación
1	9	6	42-5/0,1	p-metoxipropiofenona
2	83	15	155-6/0,1	3-fenil-2-metil-1-p-metoxifenil-1-propanona
3	8	33	-	α,α'-dibencil-p-metoxipropiofenona

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

Los datos espectroscópicos de 3-fenil-2-metil-1-p-metoxifenil-1-propanona, así como su análisis se indican a continuación:

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{18}O_2$ = C : 80,31% ; H : 7,08 .
Hallado: C : 79,97 ; H : 6,85 .

IR (n° 35 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1670 cm^{-1} (fuerte, tensión, C=O).

EM (n° 36 colección, tabla 16).

$^1\text{HRMN}$ (n° 37 colección, tabla 17).

TABLA 16

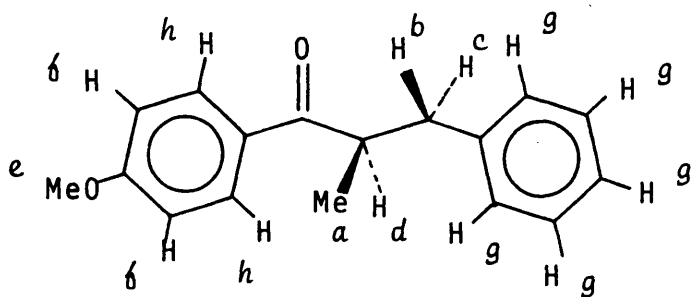
Espectro de masa de 3-fenil-2-metil-1-p-metoxifenil-1-propanona

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	4,45	65	$C_5H_5^+$
2	17,07	77	$C_6H_5^+$
3	9,42	91	$C_7H_7^+$
4	7,38	92	
5	7,82	107	$p\text{-MeO.C}_6\text{H}_4^+$
6	100,00	135	$p\text{-MeO.C}_6\text{H}_4.\text{C}\equiv\text{O}^+$
7	9,86	136	
8	3,00	254	M^+

(*) Con relación al pico base

TABLA 17

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3-fenil-2-metil-1-p-metoxifenil-1-propanona*.

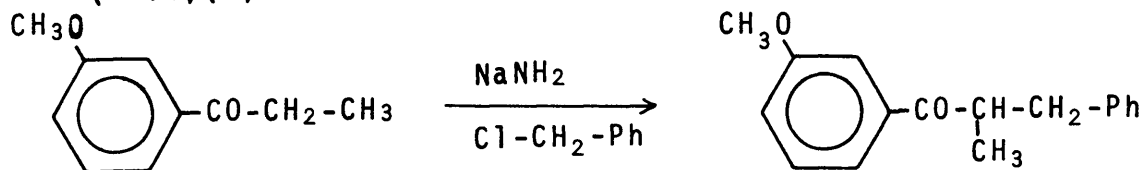


Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,8	a
2	3,2-2,3	Multiplete	2H	-	b y c
3	3,8-3,2	Multiplete	1H	-	d
4	3,7	Singlete	3H	-	e
5	6,7	Doblete aparente Parte AA'***	2H	8,9	f
6	6,9	Singlete aparente	5H	-	g
7	7,6	Doblete aparente Parte BB'***	2H	8,9	h

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como re
ferencia interna, 25°C .

(**) Ambas señales forman parte de un sistema
AA'BB' .

1.3.7. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1-m-metoxifenil-1-propanona
(II.4)(1).



M 164,20 39,02/126,58 254,0

Eb.($^\circ\text{C}$)/torr 104-5/2 77-8/22 -

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.3.1, utilizando 7,5 g (0,045 moles) de meta-metoxipropiofenona. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.¹⁷ puso de manifiesto la existencia de dos componentes (tabla 18), posteriormente separados e identificados por sus espectros IR y ¹HRMN.

TABLA 18

Componente	%*	T.Retención (min.)	Identificación
1	66	14	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanona
2	44	29	α,α' -dibencil-1- <u>m</u> -metoxipropiofenona

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

El residuo se rectificó a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una pequeña columna vigreux, recogiendo se en fracción que pasó a 158-60°C/0,1 torr (temperatura de baño de silicona 220°C). Se obtienen 8 g (0,031 moles), Rendimiento máx. : 69% .

La caracterización del producto principal de reacción como 3-fenil-2-metil-1-m-metoxifenil-1-propanona se realizó mediante su análisis y los parámetros espectroscópicos que se indican a continuación:

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{18}O_2$ = C : 80,31% ; H : 7,08% .
Hallado = C : 80,10% ; H : 6,91% .

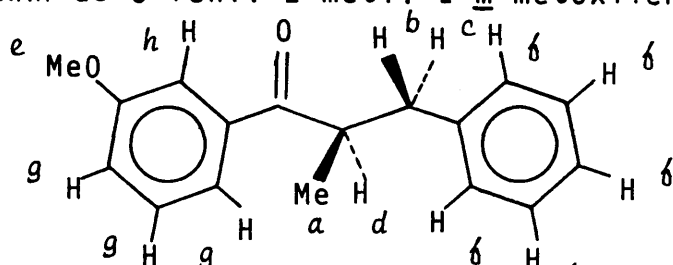
IR (n°38 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 1680 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 39 colección, tabla 19).

EM (n° 40 colección, tabla 20).

TABLA 19

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3-fenil-2-metil-1-m-metoxifenil-1-propanona*.



Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. aco plam. Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,8	a
2	3,3-2,3	Multiplete	2H	-	b y c
3	3,8-3,3	Multiplete	1H	-	d
4	3,7	Singlete	3H	-	e
5	7,3-6,7	Multiplete	9H	-	f, g y h

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

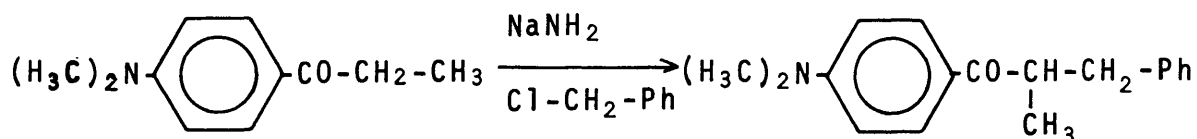
TABLA 20

Espectro de masa de 3-fenil-2-metil-1-m-metoxifenil-1-propanona.

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	7,40	65	C_5H_5^+
2	21,28	77	C_6H_5^+
3	24,77	91	C_7H_7^+
4	13,99	92	
5	28,48	107	$m\text{-MeO.C}_6\text{H}_4^+$
6	100,00	135	$m\text{-MeO.C}_6\text{H}_4.\text{C}\equiv\text{O}^+$
7	19,80	136	
8	19,00	254	M^+

(*) Con relación al pico base.

1.3.8. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1-p-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona. (I.5) (1).



M 177,14 39,02/126,58 267,20

P.f.(°C) 103-4 Eb.(°C)/torr 77-8/22 -

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.3.1, utilizando 6,8 g (0,036 moles) de para-N,N-dimetilaminopropiofenona. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.¹⁷ puso de manifiesto la existencia de dos componentes (tabla 21) posteriormente separados e identificados por sus espectros de IR y ¹HRMN.

TABLA 21

Componente	%*	T.Retención (min.)	Identificación
1	9,3	11,0	<u>p</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona
2	90,7	20,0	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

El residuo sólido obtenido, una vez eliminado el disolvente, fue purificado por cromatografía preparativa en columna, utilizando gel de sílice¹⁴ como fase sólida (relación en peso 14:1) y benceno como eluyente.

El sólido amarillo recogido en la fracción más retenida [5,4 g (0,020 moles). *Rendimiento máx.*: 53%], con p.f.=178-80°C después de cristalizado en eter de petróleo como disolvente, fue identificado como 3-fenil-2-metil-1-p-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona mediante su análisis y los parámetros espectroscópicos indicados a continuación:

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{21}NO$ = C : 80,83% ; H : 7,85%
 N : 5,23% .
 Hallado = C : 81,33%; H : 8,05%; N : 5,50%.

IR (n° 41 colección): máximos de absorción característicos ($CHCl_3$): 1660 cm^{-1} , (fuerte, tensión C=O).

EM (n° 42 colección, tabla 22).

1H RMN (n° 43 colección, tabla 23).

TABLA 22

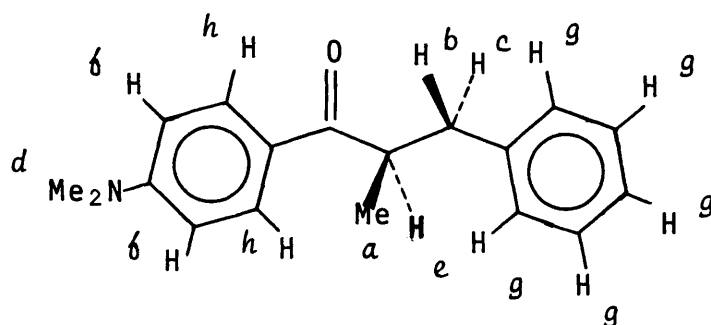
Espectro de masa de 3-fenil-2-metil-1-p-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	5,07	77	$C_6H_5^+$
2	5,06	91	$C_7H_7^+$
3	3,57	120	$p-(CH_3)_2N.C_6H_4^+$
4	100,00	148	$p-(CH_3)_2N.C_6H_4.C\equiv O^+$
5	11,97	149	
6	9,55	267	M^+

(*) Con relación al pico base.

TABLA 23

Espectro de ^1H RMN de 3-fenil-2-metil-1-p-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona*.

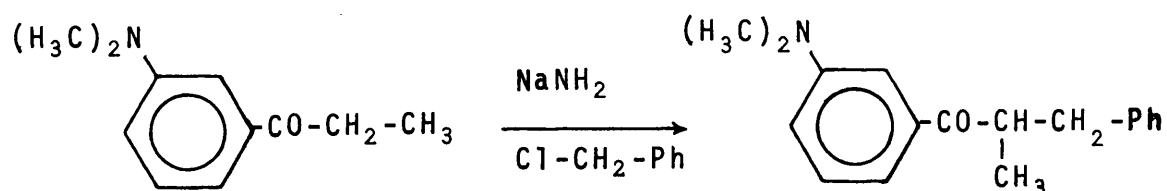


Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	1,1	Doblete	3H	6,9	a
2	3,2-2,3	Multiplete	2H	-	b y c
3	3,0	Singlete	6H	-	d
4	3,7-3,2	Multiplete	1H	-	e
5	6,5	Doblete aparente Parte AA' **	2H	8,0	f
6	7,0	Singlete aparente	5H	-	g
7	7,6	Doblete aparente Parte BB' **	2H	8,0	h

(*) Registrado en Cl_3CD , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) Ambas señales forman parte de un sistema AA'BB'.

1.3.9. Síntesis de 3-fenil-2-metil-1-m-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona (II.5) (1).



M	177,14	39,02/126,58	267,2
Eb.(°C)/torr	114-6/0,5	77-8/22	-

Se siguió el procedimiento descrito en el apartado 1.3.1, utilizando 9 g (0,050 moles) de meta-N,N-dimetilaminopropiofenona. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.¹⁷, puso de manifiesto en existencia de tres componentes (tabla 24) posteriormente separados e identificados por sus espectros de IR y ¹HRMN.

TABLA 24

Componente	%*	T.Retención (min,)	Identificación
1	2	8	<u>m</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona
2	89	16	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona
3	9	29	α,α' -dibencil- <u>m</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona

(*) Se considera idéntico factor de respuesta para todos los componentes.

El residuo obtenido, una vez eliminado el disolvente, fue purificado por cromatografía preparativa en columna, utilizando gel de sílice¹⁴ como fase sólida (relación en peso 12:1) y una mezcla de eter de petróleo (80-100°C)/eter dietílico, en

la proporción 90/10 (v/v) respectivamente, como eluyente.

El producto recogido en la fracción intermedia [9,9 g (0,037 moles). Rendimiento *máx.*: 74%], líquido muy viscoso de color verde fluorescente, fue identificado como 3-fenil-2-metil-1-m-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona mediante su análisis y los datos espectroscópicos que se indican a continuación:

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{21}NO$ = C : 80,83 ; H : 7,85%
N : 5,23%
Hallado = C : 81,27% ; H : 8,20% ; N : 5,70%

IR (n° 44 colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales) : 1680 cm^{-1} (fuerte, tensión $C=O$) .

EM (n° 45 colección, tabla 25).

$^1\text{HRMN}$ (n° 46 colección, tabla 26).

TABLA 25

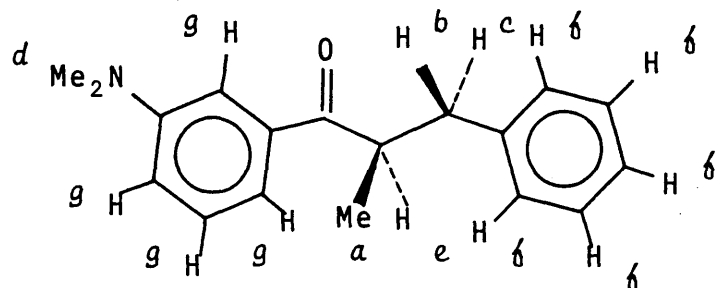
Espectro de masa de 3-fenil-2-metil-1-m-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.

Pico n°	Intensidad %*	m/e	Asignación
1	10,01	77	$C_6H_5^+$
2	14,80	91	$C_7H_7^+$
3	51,15	120	$m-(CH_3)_2N.C_6H_4^+$
4	35,80	121	
5	100,00	148	$m-(CH_3)_2N.C_6H_4.C\equiv O^+$
6	22,59	149	
7	44,44	267	M^+
8	10,23	268	

(*) Con relación al pico base.

TABLA 25

Espectro de $^1\text{HRMN}$ de 3-fenil-2-metil-1-m-N,N-dimetilaminofenil-propanona*.



Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. α co plam. Hz	Asignación
1	1,2	Doblete	3H	6,8	a
2	3,4-2,5	Multiplete	2H	-	b y c
3	3,0	Singlete	6H	-	d
4	4,0-3,5	Multiplete	1H	-	e
5	7,2	Singlete aparente	9H	-	f y g

(*) Registrado en Cl_3CD , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

¹Aldrich-Europe.

²Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.1.1.A.

³Idénticas condiciones que las anteriormente citadas, con la excepción de la temperatura de la columna, ahora de 180°C .

⁴Calculado a partir del cromatograma correspondiente, suponiendo idéntico factor de respuesta para todos los compuestos.

⁵Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.1.2.A.

⁶E. Merck, A.G. Darmstad. Mg según Grignard (99,5%).

⁷Purificado según A.I.Vogel (8) y recientemente destilado sobre LiAlH_4 .

⁸Secado sobre MgSO_4 y bidestilado recientemente sobre P_2O_5 .

⁹La meta-fluorpropiofenona destilada, cristaliza al cabo del tiempo en forma de un sólido blanco-amarillento de bajo punto de fusión.

¹⁰Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.2.3.

¹¹Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.2.3, con excepción de la temperatura de la columna, ahora de 180°C .

¹²Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.2.7.

¹³Con excepción de 3-fenil-2-metil-1-p-N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.

¹⁴Gel de sílice para cromatografía de columna. Tamaño de grano: 70-230 mesh. ASTM, E.Merck, A.G.Darmstadt.

¹⁵Merck-Schuchardt.

¹⁶Doesder.

¹⁷Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.3.1.

2. OBTENCION Y VALORACION DE LAS MEZCLAS DE DIASTEREOMEROS
(RR,SS) Y (RS,SR) DEL 1-ARIL-3-FENIL-2-METIL-1-PROPANOL.
ASIGNACION DE SUS CONFIGURACIONES RELATIVAS.

Se prepararon por reducci3n de las correspondientes 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas (I y II) con soluciones de tetrahidruroaluminato de litio en eter dietilico, previamente valoradas. Dichas reducciones se verificaron, para cada uno de los compuestos de ambas series, a temperaturas de 35, 0 y -78°C respectivamente.

2.1. METODO EXPERIMENTAL PARA LA PREPARACION DE DISOLUCIONES DE TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO (LAH) Y DE LA REDUCCION DE SUSTRATOS CARBONILICOS.

2.1.1. *Preparaci3n de disoluciones de LAH en eter dietilico (9).*

En un cartucho Whatman (parte 3 de la figura 1) se pesan 7,42 g de LAH¹ previamente al montaje del aparato. Una vez montado y despu3s de haber cerrado la llave F, se hace vacio en todo el sistema hasta una presi3n de 0,1 torr. Alcanzada dicha presi3n se rellena con nitr3geno seco todo el aparato. Esta operaci3n de vaciado y llenado se repite tres veces consecutivas. Mientras se efectúan estas operaciones, se pesan aproximadamente 2 g de LAH, en el matraz 1 y se destila sobre el mismo, en un aparato de destilaci3n, bajo atm3sfera de nitr3geno seco, 800 ml de eter dietilico². Finalizada la destilaci3n se conecta el matraz 1 al aparato y se pasa una corriente de nitr3geno seco -manteniendo cerrada la llave F- sobre la suspensi3n de LAH en Et₂O, hasta que se aprecia una sobrepresi3n en el mismo. A continuaci3n se procede a la destilaci3n del eter dietilico del matraz 1 al 2, calentando con una placa de calefacci3n y manteniendo una corriente suave de nitr3geno; se conecta as3 mismo el paso del agua a trav3s del refrigerante de la secci3n 3. En este proceso se observa que parte del eter condensa en el matraz 2 y parte en el refrigerante de reflujo con lo que empieza a ex-

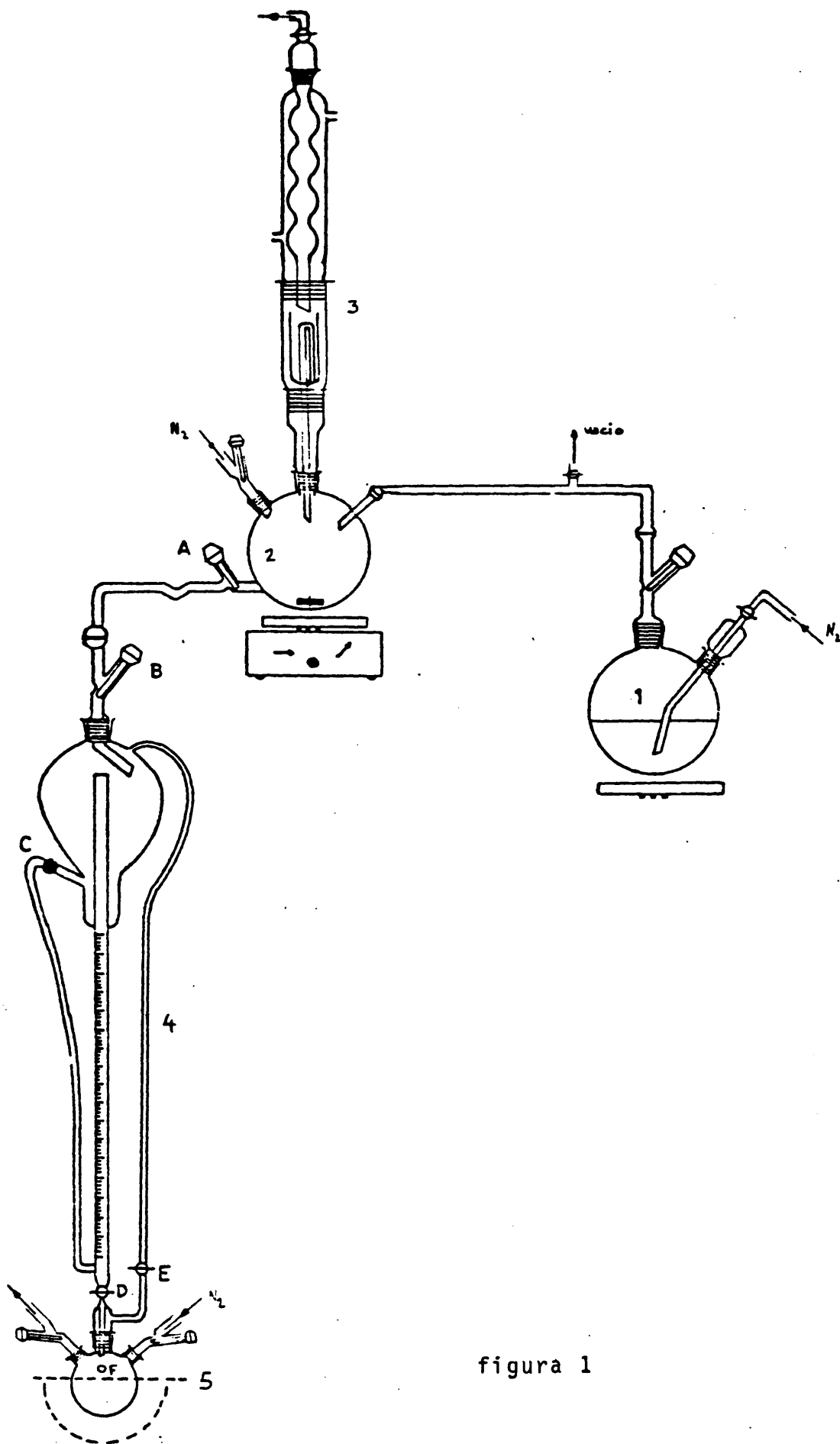


figura 1

traer el LAH contenido en el cartucho. Finalizada la destilación se procede a completar la extracción de LAH calentando el matraz 2 durante dos horas, tiempo suficiente para terminar la extracción de LAH, eliminando las impurezas no solubles. Durante todo el proceso se mantiene un paso suave de nitrógeno seco.

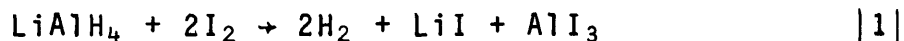
La disolución de LAH se deja en reposo durante 12 horas. Pasado este tiempo se procede a trasvasar la disolución a la bureta de dosificación 4, operando con las llaves A y B; la disolución queda, una vez trasvasada, totalmente transparente e incolora. Posteriormente, se recogen 15 ml de la disolución en el matraz 5, operando con las llaves C, D y E, con objeto de proceder a la determinación de la concentración de la disolución. Finalmente se desconecta la bureta de dosificación para poder ser utilizada en sucesivas reacciones.

2.1.2. Valoración de las disoluciones de LAH en eter dietílico.

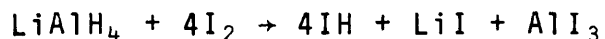
La determinación de la concentración de las disoluciones de LAH en eter dietílico ha sido abordada a través de dos técnicas de valoración, que permiten un estudio comparativo de los resultados obtenidos.

2.1.2.A. Método de Felkin.

Se basa en que la reacción de LiAlH_4 con un exceso de yodo (4 moles por mol de LiAlH_4) consume dos moles de yodo (10) según la reacción |1|:



Por otra parte, en presencia de un gran exceso de yodo (incluso diez veces la cantidad teórica), no se produce la reacción |2|:



|2|

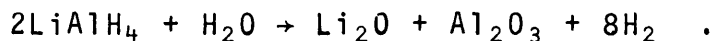
La valoración del yodo no consumido a través de la reacción |1| permite valorar las soluciones de LiAlH_4 .

- Experimental:

En un erlenmeyer que contiene 20 ml de disolución de yodo en benceno 0,4N se adiciona rápidamente y con agitación una muestra de 10 ml de la disolución etérea de LiAlH_4 extraída mediante jeringa a través del septum F (Figura 1). Después de adicionar agua y unas gotas de ácido acético, el exceso de I_2 se valora por retroceso con una disolución de tiosulfato sódico 0,1N. En la detección del punto final de valoración, resulta conveniente la utilización de unas gotas de engrudo de almidón recientemente preparado, como indicador.

2.1.2.B. Método complexométrico.

Aunque el procedimiento de Felkin es el más utilizado por su sencillez operativa (11),(12), en un intento de evaluar su exactitud y precisión hemos desarrollado una técnica de valoración del ión aluminato, de acuerdo con la reacción |3|:



|3|

Posteriormente, el ión aluminio (que forma complejos 1:1 con EDTA), se valora por complexometría de retroceso con Zn^{+2} , utilizando ditizona como indicador (13).

- Experimental:

Los 5 ml restantes de la disolución de LiAlH_4 se hi-

drolizan en el mismo matraz 5 por adición de agua. El ión Al^{+3} así formado, se acompleja con un exceso conocido (15 ml) de disolución de EDTA 0,05 M, en medio tamponado a pH: 4,5 . La disolución se hierve durante unos minutos y, una vez enfriada, se diluye a volumen doble con etanol. Después de añadir 2 ml de indicador se efectúa la valoración por retroceso con una disolución acuosa de Zn^{+2} 0,05 M . El punto final se reconoce por un acusado cambio de color violeta-verdoso a rojo.

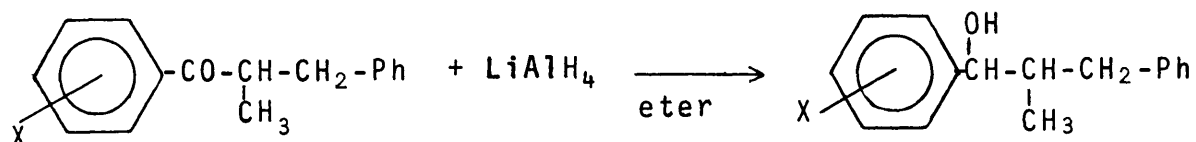
Los resultados obtenidos en la valoración de diversas disoluciones etéreas de $LiAlH_4$, por ambos procedimientos, se recogen en la tabla 27 expresados en unidades molares.

En general se observa que ambos métodos presentan una buena concordancia, pero, sin embargo, la valoración complexométrica parece ser más precisa.

TABLA 27

V.Complexométrica	V.Yodométrica (M.Felkin)
0,049 ± 0,001	0,042 ± 0,001
0,054 ± 0,001	0,052 ± 0,001
0,081 ± 0,001	0,073 ± 0,01
0,090 ± 0,001	0,070 ± 0,01
0,130 ± 0,002	0,130 ± 0,01

2.1.3. Reducción de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas (I y II).



M	X:	H	224,08	37,91	226,08
		CH ₃	238,30		240,30
		F	242,00		244,00
		CH ₃ O	254,00		256,00
		(CH ₃) ₂ N	267,20		269,20

En todas las reducciones se utiliza como sistema de reacción el dispositivo experimental indicado en 4 y 5 (Figura 1).

El matraz de tres bocas, provisto de agitación magnética, se conecta a la bureta de dosificación y se hace vacío en el mismo hasta la presión de 0,1 torr, manteniendo cerradas las llaves D y E de la bureta. A continuación se rellena el sistema con nitrógeno seco, repitiendo el proceso de llenado y vaciado tres veces consecutivas, dejando por último una corriente suave de nitrógeno seco. Realizadas las operaciones anteriores se añade al matraz de reacción, mediante la bureta dosificadora, el volumen apropiado de disolución de LiAlH₄ (2,6 mmol LAH: 1 mmol cetona) manteniendo la agitación hasta que se alcanza la temperatura de reacción [reflujo de eter³ (35°C), baño agua/hielo (0°C), baño CO₂/acetona (-78°C)]. A continuación, a través del septum F y mediante una jeringa provista de aguja de acero inoxidable, se adicionan 200 mg de la correspondiente 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanona disuelta en 8 ml de eter dietílico⁴. Finalizada la adición se mantiene la masa de reacción a la temperatura de reducción durante una hora. Transcurrido este tiempo se enfría el matraz exteriormente con hielo (en la reducción a 35°C) y se hidroliza primeramente con 10 ml de solución de NaHCO₃ al 10%, para asegurar la basicidad del medio, y se fi

naliza con 10 ml una disolución de NaOH al 5%.

Se decantan la fase etérea y en acuosa se extrae con tres porciones de 50 ml de eter dietílico. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua las veces necesarias para eliminar su alcalinidad, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y por último, se elimina el disolvente a vacío.

Las condiciones y los resultados experimentales de las reducciones a 35, 0 y -78°C se recogen en las tablas 28, 29 y 30.

La reacción es prácticamente cuantitativa y el producto obtenido presenta una pureza cromatográfica⁵ superior al 98%. Sus estructuras se comprueban mediante los espectros IR y ¹HRMN que se recogen a continuación.

TABLA 28

Reducción de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LAH, en Et₂O a 35°C.

Sustituyente	mmol. cetona	mmol. LAH	ml LAH 0,05 M	mmol. carbinol	Rto. %
H	0,89	2,30	46,0	0,575	64,5
<u>p</u> -Me	0,84	2,24	44,7	0,832	99,0
<u>m</u> -Me	0,84	2,24	44,7	0,707	84,3
<u>p</u> -F	0,83	2,13	42,6	0,696	84,3
<u>m</u> -F	0,83	2,13	42,6	0,696	84,3
<u>p</u> -MeO	0,79	2,03	40,6	0,546	69,5
<u>m</u> -MeO	0,79	2,03	40,6	0,742	94,2
<u>p</u> -Me ₂ N	0,75	1,93	38,6	0,594	79,5
<u>m</u> -Me ₂ N	0,75	1,93	38,6	0,562	75,0

TABLA 29

Reducción de 1-aryl-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LAH, en Et₂O a 0°C.

Sustituyente	mmol. cetona	mmol. LAH	ml LAH 0,04 M	mmol. carbinol	Rto. %
H	0,89	2,30	57,5	0,707	79,4
<u>p</u> -Me	0,84	2,24	56,0	0,707	84,1
<u>m</u> -Me	0,84	2,24	56,0	0,665	79,1
<u>p</u> -F	0,83	2,13	53,2	0,614	74,0
<u>m</u> -F	0,83	2,13	53,2	0,655	79,0
<u>p</u> -MeO	0,79	2,03	50,7	0,629	79,6
<u>m</u> -MeO	0,79	2,03	50,7	0,629	79,6
<u>p</u> -Me ₂ N	0,75	1,93	48,3	0,520	69,3
<u>m</u> -Me ₂ N	0,75	1,93	48,3	0,491	65,5

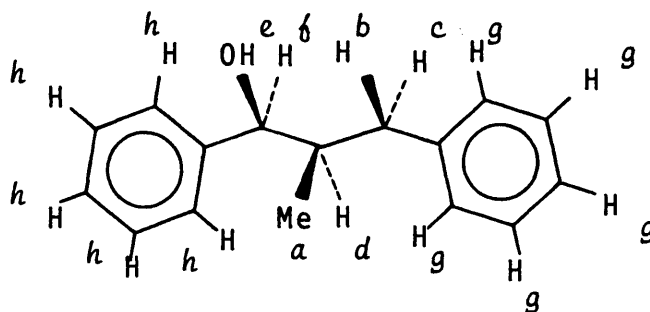
TABLA 30

Reducción de 1-aryl-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LAH, en Et₂O a -78°C .

Sustituyente	mmol. cetona	mmol. LAH	ml LAH 0,13 M	mmol. carbinol	Rto. %
H	0,89	2,30	17,7	0,707	79,4
<u>p</u> -Me	0,84	2,24	17,2	0,707	84,1
<u>m</u> -Me	0,84	2,24	17,2	0,624	74,2
<u>p</u> -F	0,83	2,13	16,3	0,568	68,5
<u>m</u> -F	0,83	2,13	16,3	0,624	75,3
<u>p</u> -MeO	0,79	2,03	15,6	0,635	80,4
<u>m</u> -MeO	0,79	2,03	15,6	0,584	74,0
<u>p</u> -Me ₂ N	0,75	1,93	14,8	0,668	89,0
<u>m</u> -Me ₂ N	0,75	1,93	14,8	0,742	99,0

TABLA 31

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros ($\alpha+\beta$)-1,3-difenil-2-metil-1-propanol (I.1.a).



IR (n° 47 de la colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 3580 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3400 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 48,49 y 50 de la colección):

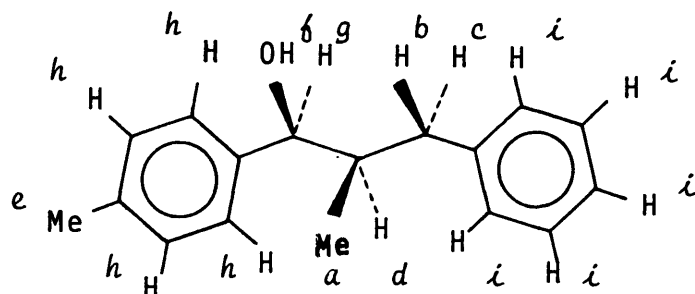
Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,1 - 2,0	Multiplete	3H	-	b, c y d
4	2,6 a 2,2**	Singlete	1H	-	e
5	4,3	Doblete	1H	7,0	f (α)
6	4,4	Doblete	1H	4,0	f (β)
7	7,0	Singlete aparente	10H	-	g y h

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón e presenta una marcada dependencia con la concentración de la muestra y el disolvente.

TABLA 32

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos
diastereómeros ($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanol (I.2.a).



IR (n° 51 de la colección): máximos de absorción caracte-
rísticos (líquido entre cristales): 3550 cm^{-1} (ten-
sión -OH libre), 3410 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 52, 53 y 54 de la colección):

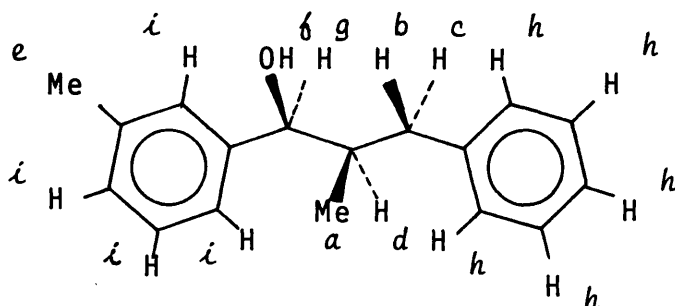
Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten- sidad	cte.aco- plam.Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,2-2,1	Multiplete	3H	-	b , c y d
4	2,3	Singlete	3H	-	e
5	2,8 a 2,1**	Singlete	1H	-	f
6	4,2	Doblete	1H	7,0	g (α)
7	4,4	Doblete	1H	4,0	g (β)
8	7,0	Singlete aparente	9H	-	h e i

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como refe-
rencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón f presen-
ta una marcada dependencia con la concentra-
ción de la muestra y el disolvente.

TABLA 33

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros ($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1-m-tolil-1-propanol (II.2.a).



IR (n° 55 de la colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 3540 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3410 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 56, 57 y 58 de la colección):

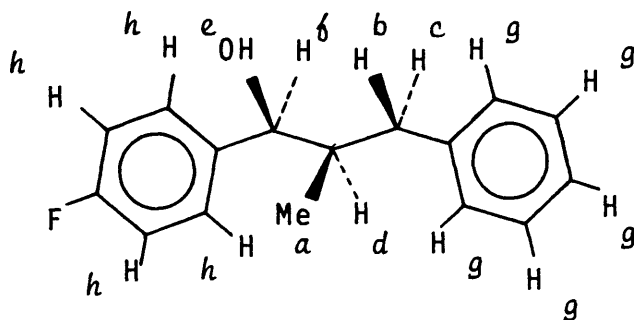
Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,0-1,9	Multiplete	3H	-	b , c y d
4	2,3	Singlete	3H	-	e
5	2,4 a 2,0**	Singlete	1H	-	f
6	4,2	Doblete	1H	7,0	g (α)
7	4,4	Doblete	1H	4,0	g (β)
8	6,9	Singlete aparente	9H	-	h e i

(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón f presenta una marcada dependencia con la concentración de la muestra y el disolvente.

TABLA 34

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros ($\alpha+\beta$)-3-fenil-1-p-fluorfenil-2-metil-1-propanol (I.3.a).



IR (n° 59 de la colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 3560 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3400 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 60, 61 y 62 de la colección):

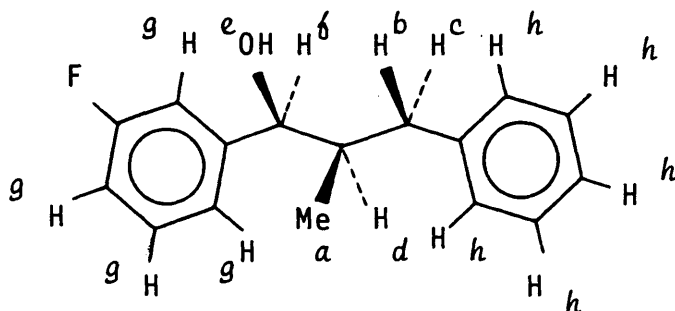
Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. α co plam. Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,1-1,8	Multiplete	3H	-	b , c y d
4	2,7 a 2,3**	Singlete	1H	-	e
5	4,3	Doblete	1H	7,0	δ (α)
6	4,4	Doblete	1H	4,0	δ (β)
7	7,1	Singlete aparente	9H	-	g y h

(*) Registrado en C_6D_6 , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón e presenta una marcada dependencia con la concentración de la muestra y el disolvente.

TABLA 35

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros (α + β)-3-fenil-1-m-fluorfenil-2-metil-1-propanol (II.3.a).



IR (n° 63 de la colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 3550 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3400 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 64, 65 y 66 de la colección):

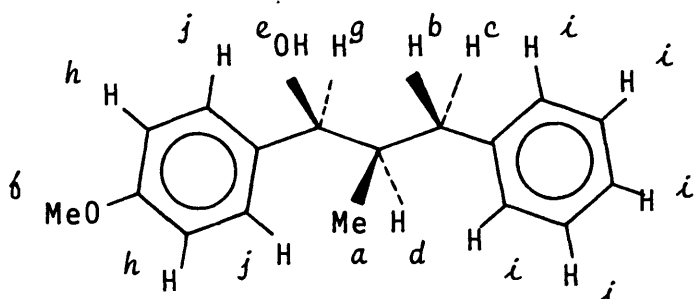
Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte.aco plam.Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,1-2,0	Multiplete	3H	-	b , c y d
4	2,1 a 1,9**	Singlete	1H	-	e
5	4,1	Doblete	1H	7,0	f (α)
6	4,3	Doblete	1H	4,0	f (β)
7	6,8	Singlete aparente	4H	-	g
8	7,0	Singlete aparente	5H	-	h

(*) Registrado en Cl_3CD , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón e presenta una marcada dependencia con la concentración de la muestra y el disolvente.

TABLA 36

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros ($\alpha + \beta$)-3-fenil-2-metil-1-*p*-metoxifenil-1-propanol (I.4.a).



IR (n° 67 de la colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 3540 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3400 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 68, 69 y 70 de la colección):

Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. aco plam. Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,1-1,9	Multiplete	3H	-	b, c y d
4	2,7 a 1,9**	Singlete	1H	-	e
5	3,6	Singlete	3H	-	f
6	4,1	Doblete	1H	7,0	g (α)
7	4,3	Doblete	1H	4,0	g (β)
8	6,6	Doblete aparente Parte AA'	2H	8,9	h
9	6,9	Singlete aparente***	7H	-	i y j

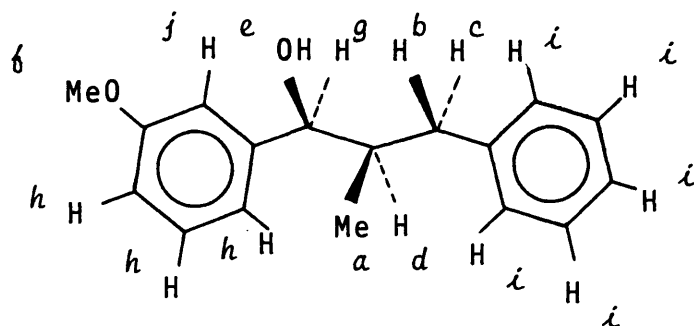
(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón e presenta una marcada dependencia con la concentración de la muestra y el disolvente.

(***) Contiene la parte BB' del sistema AA'BB' correspondiente al anillo *p*-sustituido.

TABLA 37

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros ($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1-m-metoxifenil-1-propanol (II.4.a).



IR (n° 71 de la colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 3540 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3420 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 72, 73 y 74 de la colección):

Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. aco plam. Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,1-1,9	Multiplete	3H	-	b , c y d
4	2,7 a 1,9**	Singlete	1H	-	e
5	3,6	Singlete	3H	-	f
6	4,2	Doblete	1H	7,0	g (α)
7	4,4	Doblete	1H	4,0	g (β)
8	6,7	Singlete aparente	3H	-	h
9	6,9	Singlete aparente***	6H	-	i y j

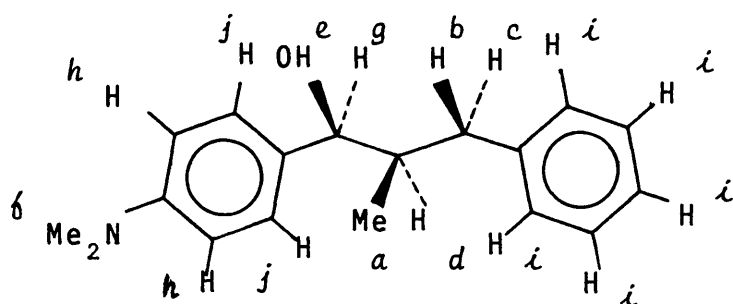
(*) Registrado en Cl_4C , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón e presenta una marcada dependencia con la concentración de la muestra y el disolvente.

(***) Aparece superpuesta la señal correspondiente al H j (δ : 6,9 ppm).

TABLA 38

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros ($\alpha + \beta$)-3-fenil-2-metil-1-p-N,N-dimetilaminofenil-1-propanol (I.5.a).



IR (n° 75 de la colección): máximos de absorción característicos (líquido entre cristales): 3540 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3410 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 76, 77 y 78 de la colección):

Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. aco ϕ lam. Hz	Asignación
1	0,6	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,8	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,1-1,9	Multiplete	3H	-	b , c y d
4	2,2 a 2,1**	Singlete	1H	-	e
5	2,9	Singlete	6H	-	f
6	4,2	Doblete	1H	7,0	g (α)
7	4,3	Doblete	1H	4,0	g (β)
8	6,6	Doblete aparente Parte AA'	2H	8,0	h
9	7,1	Singlete aparente***	7H	-	i y j

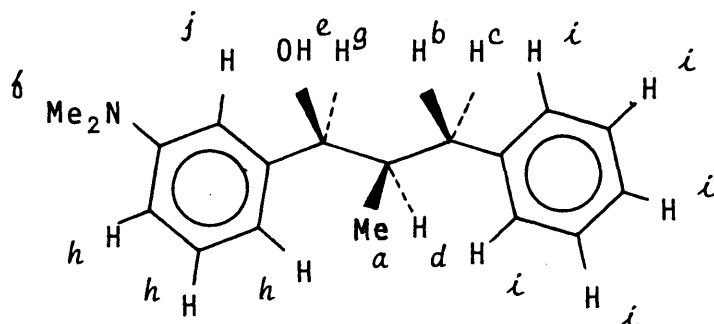
(*) Registrado en Cl_3CD , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) El desplazamiento químico del protón e presenta una marcada dependencia con la concentración de la muestra y el disolvente.

(***) Contiene la parte BB' del sistema AA'BB' correspondiente al anillo p-sustituido.

TABLA 39

Características espectroscópicas de las mezclas de carbinos diastereómeros ($\alpha + \beta$)-3-fenil-2-metil-1-m-N,N-dimetilaminofenil-1-propanol (II.5.a).



IR (n° 79 de la colección): máximos de absorción característicos (Cl_3CH): 3570 cm^{-1} (tensión -OH libre), 3230 cm^{-1} (tensión -OH asociado).

$^1\text{HRMN}^*$ (n° 80 de la colección): los carbinos obtenidos en las reducciones a 35 y 0°C se descomponen totalmente por efecto de la temperatura, únicamente es posible la caracterización de la mezcla de carbinos procedentes de la reducción a -78°C :

Señal	Desplazamiento δ ppm	Multiplicidad	Inten sidad	cte. aco plam. Hz	Asignación
1	0,5	Doblete	3H	6,0	a (α)
2	0,7	Doblete	3H	6,0	a (β)
3	3,1-1,9	Multiplete	3H	-	b, c y d
4	2,1	Singlete	1H	-	e
5	2,8	Singlete	6H	-	f
6	4,1	Doblete	1H	7,0	g (α)
7	4,3	Doblete	1H	4,0	g (β)
8	6,5	Singlete aparente	3H	-	h
9	6,9	Singlete aparente**	6H	-	i y j

(*) Registrado en Cl_3CD , utilizando TMS como referencia interna, 25°C .

(**) Aparece superpuesta la señal correspondiente al H j ($\delta=6,7$ ppm).

2.2. VALORACION DE LAS MEZCLAS DE ALCOHÓLES DIASTEREOMERICOS.

2.2.1. Elección del procedimiento.

El problema de determinar la composición de diastereómeros α y β en los productos carbinólicos sintetizados, puede ser resuelto por espectroscopia de resonancia magnética de protón ($^1\text{HRMN}$) y por cromatografía en fase gaseosa:

a) La valoración por $^1\text{HRMN}$ exige dos condiciones previas para llevarla a cabo:

- Una perfecta separación de la(s) señal(es) de cada uno de los diastereómeros en la(s) zona(s) del espectro elegida para realizar dicha valoración.
- Que la(s) señal(es) elegida(s) corresponda(n) al máximo número de protones, con objeto de minimizar en lo posible el error del procedimiento.

Incluso en el caso de que estas dos condiciones sean favorables, las limitaciones intrínsecas de la técnica no permiten conseguir una exactitud mayor del 2-3%. Para limitar estos errores se puede calibrar el aparato en las condiciones de operación, utilizando muestras patrón sintéticas de composición conocida.

b) La técnica de cromatografía gas-líquido es la que posee mayor precisión, presentando el inconveniente de su empirismo, debido al gran número de variables que influyen en la separación de los diastereómeros (fase estacionaria, soporte utilizado, flujo del gas portador, temperatura de la columna, etc.), por lo que las condiciones apropiadas para una valoración adecuada deben determinarse en cada caso particular.

En nuestro caso se ha elegido como método de valoración el de espectroscopía de $^1\text{HRMN}$, ya que aparece una zona de neta resolución para la resonancia de los tres protones correspondientes a los grupos metilo (α , Figura 2). Además existe otra zona no totalmente resuelta, pero útil para verificar la valoración, previo calibrado, que es la que corresponde a un único protón (b , Figura 2). Por otra parte, los ensayos analíticos a los que se procedió utilizando como técnica de valoración la cromatografía en fase gaseosa, no permitieron obtener la resolución apetecida, como consecuencia de la falta de separación de los diastereómeros en las distintas fases estacionarias empleadas, de sus elevados tiempos de retención y en ciertos carbinoles por su descomposición (pirólisis), debido a las elevadas temperaturas de operación.

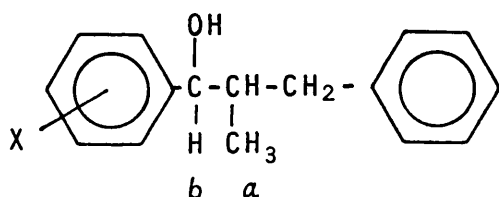


Figura 2

2.2.2. Descripción del procedimiento y resultados.

Los espectros de $^1\text{HRMN}$ de las mezclas de carbinoles, registrados en solución de tetracloruro de carbono, deuterocloroformo o benceno hexadeuterado, según los casos, utilizando TMS (tetrametilsilano) como referencia interna (ver espectros de la colección), presentan dos señales claves para la valoración, correspondientes a los protones α y b (Figura 2), cuyo desplazamiento químico es muy diferente para el carbinol α (α :0,6 ppm ; b :4,2 ppm) y para el carbinol β (α :0,8 ppm ; b :4,3 ppm).

La ampliación de estas zonas del espectro y su repetida integración ha permitido deducir la composición de cada una de las mezclas (tablas 40, 41 y 42).

TABLA 40

Valoración de las mezclas de carbinos diastereómeros obtenidos en la reducción de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LAH, en Et₂O a 35°C.

Sustituyente	β/α^*	β/α^{**}	$\% \beta (\pm 2\%)$	$\% \alpha (\pm 2\%)$	Señal clave protones
H	1,12	1,12	53	47	a
<u>p</u> -Me	1,12	1,08	52	48	a
<u>m</u> -Me	1,08	1,04	52	48	a
<u>p</u> -F	1,12	1,08	53	47	a
<u>m</u> -F	1,08	1,00	52	48	a
<u>p</u> -MeO	1,08	1,08	52	48	a
<u>m</u> -MeO	1,12	1,12	53	47	a
<u>p</u> -Me ₂ N	1,08	1,04	51	49	a
<u>m</u> -Me ₂ N***	-	-	-	-	-

(*) Integración de señales.

(**) Triangulación: áreas correspondientes a las señales.

(***) Se descompone totalmente a la temperatura de reacción.

TABLA 41

Valoración de las mezclas de carbinos diastereómeros obtenidos en la reducción de 1-aryl-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LAH , en Et₂O a 0°C .

Sustituyente	β/α^*	β/α^{**}	$\% \beta (\pm 2\%)$	$\% \alpha (\pm 2\%)$	Señal clave protones
H	1,22	1,17	55	45	a
<u>p</u> -Me	1,12	1,08	53	47	a
<u>m</u> -Me	1,17	1,17	54	46	a
<u>p</u> -F	1,27	1,22	55	45	a
<u>m</u> -F	1,22	1,22	55	45	a
	1,17	1,12	54	46	b
<u>p</u> -MeO	1,08	1,08	52	48	a
<u>m</u> -MeO	1,17	1,17	54	46	a
<u>p</u> -Me ₂ N	1,17	1,08	54	46	a
<u>m</u> -Me ₂ N***	-	-	-	-	-

(*) Integración de señales.

(**) Triangulación: áreas correspondientes a las señales.

(***) Se descompone totalmente a la temperatura de reacción.

TABLA 42

Valoración de las mezclas de carbinos diastereómeros obtenidos en la reducción de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LAH, en Et₂O a -78°C.

Sustituyente	β/α^*	β/α^{**}	$\% \beta (\pm 2\%)$	$\% \alpha (\pm 2\%)$	Señal clave protones.
H	1,43	1,38	59	41	a
<u>p</u> -Me	1,43	1,43	59	41	a
<u>m</u> -Me	1,50	1,38	60	40	a
<u>p</u> -F	1,50	1,38	60	40	a
<u>m</u> -F	1,56	1,50	61	39	a
	1,50	1,50	60	40	b
<u>p</u> -MeO	1,50	1,38	60	40	a
<u>m</u> -MeO	1,56	1,43	61	39	a
<u>p</u> -Me ₂ N	1,56	1,50	61	39	a
<u>m</u> -Me ₂ N	1,50	1,43	60	40	a

(*) Integración de señales.

(**) Triangulación: áreas correspondientes a las señales.

2.3. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS (RR,SS) Y (RS,SR) A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1-ARIL-3-FENIL-2-METIL-1-PROPA-NOL.

2.3.1. Introducción.

El problema de la asignación de configuraciones relativas (RR,SS) y (RS,SR) a los carbinos diastereómeros objeto de nuestro estudio, puede ser resuelto mediante la aplicación de diversas técnicas instrumentales, entre las que destaca la espectroscopía de resonancia magnética de protón (¹HRMN). La aplicación de estas técnicas está basada en la relación existente -ecuación |4|- entre cualquier parámetro magnético experimental observado, $\rho_{obs.}$; el parámetro magnético individual correspondiente a cada conformero i , ρ_i^0 , y los valores de las poblaciones, N_i , de cada una de los conformeros que participan en el equilibrio conformacional, expresadas en fracciones molares (14)(15).

$$\rho_{obs.} : \sum_{i=1}^n N_i \cdot \rho_i^0 \quad |4|$$

La validez de esta correlación está condicionada por dos requisitos fundamentales: a) que la velocidad de interconversión de los conformeros debe ser mayor que la del fenómeno que da lugar a la resonancia magnética nuclear, con lo que los parámetros magnéticos observados aparecen promediados y b) el tiempo de residencia en cada conformero debe ser superior al tiempo de transición entre los mismos. Ambas premisas se cumplen en las condiciones de trabajo usuales en ¹HRMN (temperatura ambiente) aunque, a temperatura suficientemente baja puede, por congelación del equilibrio, llegarse a una situación en la que los conformeros sean directamente observables, por ser su tiempo de residencia mayor que el tiempo de transición a esa temperatura.

La asignación de configuraciones relativas (RR,SS) y (RS,SR) a los diastereómeros de 3-fenil-2-metil-1-o-,m-,p-tolil-1-propanol, ha sido realizada previamente (1). Por nuestra parte se ha llevado a cabo la verificación de dicha asignación a los racematos diastereómeros (1R,2R)(1S,2S) y (1R,2S)(1S,2R) correspondientes al 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanol.

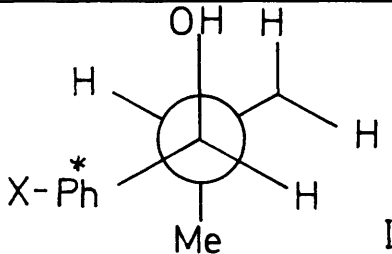
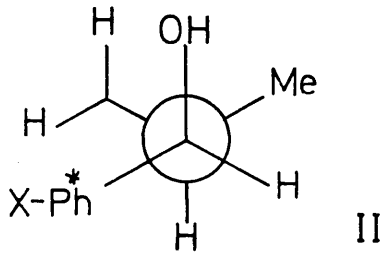
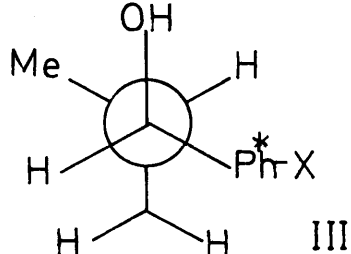
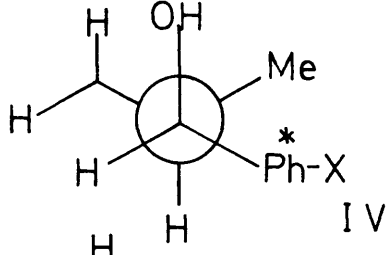
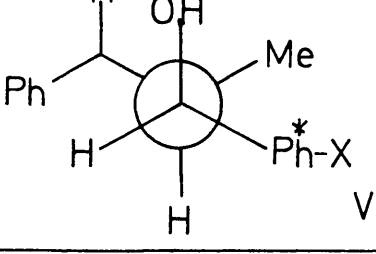
2.3.2. Análisis conformacional semicuantitativo de los diastereómeros (RR,SS) y (RS,SR) del 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanol.

En la realización de este estudio se considera como aproximación geométrica de partida una alternancia perfecta entre los sustituyentes de los átomos C_1 y C_2 (ángulo diedro entre tres enlaces consecutivos igual a $60 \pm 10^\circ$). Por otra parte, teniendo en cuenta que para un sistema rotacional C_1 (abc) - C_2 (a'b'c'), el número de conformeros significativos es de 3^{n+1} , donde n representa el número de sustituyentes carentes de simetría de rotación interna, cada uno de los diastereómeros (1R,2R) *Eritro*⁶ y (1R,2S) *treo*⁷, vendrá descrito por nueve conformeros $[3^2(n:1, -CH_2-Ph)]$. De éstos solo cinco han resultado estimables, en principio, en virtud de un cálculo semicuantitativo basado en la contabilización de las energías de interacción estérica entre grupos o átomos en posición relativa 1,3 (1) y que permite la evaluación de las poblaciones conformacionales, N_i , expresadas como fracciones molares, mediante la determinación de las energías conformacionales relativas G_i^0 (tabla 43).

De los resultados de éstos cálculos se deduce que el diastereómero (1R,2R) es conformacionalmente más homogéneo que el (1R,2S) y que éste último es, en todos los casos el más estable como se determina por diferencias de energías libres entre uno y otro isómero.

TABLA 43

Análisis conformacional de los isómeros (1R,2R) y (1R,2S) de 3-fenil-2-metil-1-m o p-(x)-fenil-1-propanol.

Isómero	Confórmero	Ni
<u>1R</u> , <u>2R</u>	 I	0'63
	 II	0'37
<hr/>		
<u>1R</u> , <u>2S</u>	 III	0'46
	 IV	0'27
	 V	0'27

(*) A efecto del análisis semicuantitativo no hay elemento de juicio para distinguir la influencia diferencial del sustituyente X.

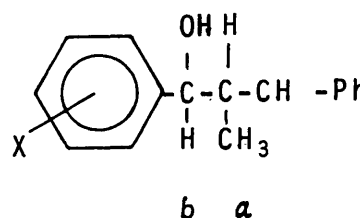
2.3.3. Relaciones entre las poblaciones conformacionales y propiedades espectroscópicas de $^1\text{HRMN}$.

2.3.3.A. Magnitudes espectroscópicas diferenciales.

En la tabla 44 se han resumido las magnitudes espectroscópicas diferenciales más significativas (ver colección de espectros), para el establecimiento de las correlaciones espectroscópicas y conformacionales: los protones significados por las letras a , b y c de la fórmula plana, válida para ambos diastereómeros α y β del carbinol, han sido seleccionados para verificar el estudio correspondiente.

TABLA 44

Constantes de acoplamiento vecinal y desplazamientos químicos para la resonancia de los protones a y b de los diastereómeros α y β 3-fenil-2-metil-1-p ó m-(x)-fenil-1-propanol.

		J_{bc}^*	δb^{**}	J_{ac}^*	δa^{**}
	α	7,0	4,2	6,0	0,6
	β	4,0	4,3	6,0	0,8

(*) Constantes de acoplamiento vecinal para los dobletes que corresponden a las señales de resonancia de los protones $a(J_{ac})$ y $b(J_{bc})$.

(**) Escala $\delta(\text{ppm})$ para la medida de los desplazamientos químicos de las señales ampliadas.

2.3.3.B. Estudio de las constantes de acoplamiento vecinal.

De todas las diferencias que se observan en el espectro de $^1\text{HRMN}$ de los carbinoles diastereómeros α y β (tabla 44), las que corresponden al valor de las constantes de acoplamiento vecinal J_{bc} , son las más significativas y permiten deducir la asignación configuracional desde su interpretación.

Para llevar a cabo esta asignación, se han utilizado los valores de las constantes de acoplamiento vecinal, referibles a J_{bc} , en modelos bibliográficos (tabla 45).

TABLA 45

Confórmero	Modelo definido	Modelo Bibliográfico.
II		
IV		
V	<p>J_{bc}^{sin}</p>	<p>$J_{xy} = 2'5 + 0'5$</p>
I		
III	<p>J_{bc}^{anti}</p>	<p>$J_{xy} = 3'0$ $J_{xz} = 10'0$</p>

Utilizando los datos de análisis conformacional (tabla 43) y a partir de la expresión |5|:

$$J_{\text{obs.}} : \sum_{i=1}^n N_i J_i \quad |5|$$

donde J_i representa el valor de la constante de acoplamiento vecinal, modelo sin y anti, en los intervalos de variación $J_{bc}^{\text{anti}} \pm 2 \text{ Hz}$ y $J_{bc}^{\text{sin}} \pm 0,5 \text{ Hz}$ y N_i la población conformacional que presenta esa situación, se obtiene la tabla 46.

TABLA 46

Constantes de acoplamiento calculadas a partir de valores modelo.

Combinación	Valores modelo (Hz)		Valor calculado	
Nº	J_{bc}^{anti}	J_{bc}^{sin}	(1R,2R)	(1R,2S)
1	8,0	2,0	5,8	4,7
2	8,0	2,5	6,0	5,0
3	8,0	3,0	6,1	5,3
4	9,0	2,0	6,4	5,2
5	9,0	2,5	6,6	5,5
6	9,0	3,0	6,7	5,7
7	10,0	2,0	7,0	5,7
8	10,0	2,5	7,2	6,0
9	10,0	3,0	7,4	6,2
10	11,0	2,0	7,7	6,1
11	11,0	2,5	7,9	6,4
12	11,0	3,0	8,0	6,7
13	12,0	2,0	8,3	6,6
14	12,0	2,5	8,5	6,9
15	12,0	3,0	8,6	7,1

De ella se deduce que cualquiera que sea la combinación estimada, la constante de acoplamiento menor corresponde al diastereómero (1R,2S). Es por esta razón que la asignación relativa conduce a identificar al carbinol β como racemato (1R,2S)(1S,2R) y al carbinol α como (1R,2R)(1S,2S), lo que está plenamente de acuerdo con la asignación realizada anteriormente basada en los desplazamientos químicos observados para el grupo metilo unido al carbono quiral contíguo al carbono carbonílico (1).

¹Carlo Erba 95%.

²Purificado según A.I.Vogel (8) y recientemente destilado sobre LAH.

³En este caso es necesario utilizar un matraz de cinco bocas análogo a 5 (Figura 1), para acoplar el refrigerante de reflujo.

⁴Recientemente destilado sobre LAH en atmósfera de nitrógeno a un matraz provisto de septum. A través del cual y con una jeringa se toma el volumen necesario, evitando de ésta forma el contacto con la atmósfera, adicionándolo sobre la cetona previamente pesada en un vial.

⁵Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.3.1.

⁶Se denomina *eritro* al diastereómero que presenta idéntica nota-ción configuracional en los centros asimétricos.

⁷Se denomina *treo* al diastereómero que presenta notación confi-guracional opuesta en cada uno de los centros asimétricos.

3. REDUCCIONES COMPETITIVAS CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO.

3.1. INTRODUCCION.

Los estudios cinéticos relativos a las reducciones de cetonas con tetrahidruroaluminato de litio en disolventes etéreos son bastante escasos en la bibliografía. Debido a que las velocidades absolutas de reacción no son fácilmente determinables (11) (16)(17), las investigaciones de este tipo han sido fundamentalmente de naturaleza competitiva mediante la reducción de pares de cetonas con una cantidad deficiente en aluminohidruro y posterior valoración de los productos de reacción por cromatografía en fase gaseosa (12)(18)(19)(20).

Conocido que la reducción de cetonas por tetrahidruroaluminato de litio (LAH) es de primer orden en hidruro y cetona (11) (16)(17)(18), la relación de constantes de velocidad vendrá dada según la expresión [6]:

$$\frac{K_b}{K_a} = \frac{\log |b|_t / |b|_0}{\log |a|_t / |a|_0} \quad [6]$$

donde $|b|_0$ y $|a|_0$ representan las concentraciones iniciales de cetonas (b y a) y $|b|_t$, $|a|_t$ la concentración de las mismas en el tiempo t de reacción. El desarrollo de la ecuación [6] en función de los parámetros cromatográficos conduce a la ecuación [7], donde Sa_0 , Sb_0 y Sp_0 son las superficies de pico de las cetonas (a, b) y del patrón interno en la muestra inicial y Sa_t , Sb_t y Sp_t son las correspondientes en la muestra final.

$$\frac{k_b}{k_a} = \frac{\log \left(\frac{Sp_0}{Sp_t} \cdot \frac{Sb_t}{Sb_0} \right)}{\log \left(\frac{Sp_0}{Sp_t} \cdot \frac{Sa_t}{Sa_0} \right)} \quad |7|$$

La validez del método de cinética competitiva se encuentra avalado por su reproducibilidad y ausencia de efectos de difusión y mezcla, como han puesto de manifiesto un cierto número de trabajos experimentales (18)(20). Con respecto a nuestros resultados cinéticos obtenidos (apartado 3.2), cabe resaltar lo que se refiere a la uniformidad de la especie reactiva atacante: la constancia de las relaciones de constantes de velocidad observada a diferentes relaciones molares hidruro: cetona (0,063:1, 0,12:1, 0,24:1), permite predecir que la especie reactiva es única, AlH_4^- , constantemente regenerada por la desproporción de alcóxidos intermedios, los cuales no toman parte en los procesos de reducción, de acuerdo con la evidencia reconocida por Eliel y Senda (20).

3.2. EXPERIMENTOS DE COMPETICION FRENTE A LAH DE 1-ARIL-3-FENIL-2-METIL-1-PROPANONAS.

Se han efectuado reducciones competitivas de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (I.1) con las 1-aril-3-fenil-2-metil-propanonas (I y II) diferentemente sustituidas, con LAH en eter dietílico a 0°C. Se han determinado las velocidades relativas, haciendo reaccionar dichos pares de cetonas con un defecto de hidruro [relación hidruro: mezcla equimolar de cetonas, 0,063:1 (a), 0,12:1 (b) y 0,24:1 (c)] y posterior valoración de las mezclas obtenidas por C.G.L.

3.2.1. Procedimiento operatorio.

Se detalla a continuación el procedimiento seguido en las reducciones competitivas. En todas las reducciones se utilizó, como sistema de reacción, el dispositivo experimental 5 (Figura 1). Se empleó una disolución transparente de LAH en eter dietílico de concentración $1 \cdot 10^{-2}$ M, a 0°C y con un tiempo de reacción de 15 minutos.

El matraz de reacción 5, provisto de agitación magnética, se conecta a la bureta de dosificación y se evacua el aire del mismo hasta una presión de 0,1 torr, manteniendo cerrada las llaves D y E de la bureta. A continuación se rellena el sistema con nitrógeno seco, repitiéndose el proceso de vaciado y llenado tres veces consecutivas, dejando por último una corriente suave de nitrógeno seco. Realizadas estas operaciones, se añade al matraz de reacción, a través del septum F y mediante una jeringa provista de aguja de acero inoxidable, una mezcla equimolar de las dos cetonas correspondientes y difenileter¹ (utilizado como patrón interno) en eter dietílico². Se termostatiza a 0°C , mediante un baño de agua/hielo, y entonces se añade mediante la bureta dosificadora el volumen correspondiente de LAH en eter dietílico. Se mantiene la agitación, bajo una suave corriente de nitrógeno y a 0°C , durante 15 minutos. La mezcla de reacción se hidroliza, primeramente, con 10 ml de una disolución acuosa de NaHCO_3 al 10% y se finaliza con 10 ml de una disolución de NaOH al 5%.

La fase acuosa se extrae con tres porciones de 50 ml de eter dietílico. Los extratos etéreos reunidos se lavan con agua las veces necesarias para eliminar su alcalinidad, se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina la mayor parte del disolvente a vacío.

Las muestras así obtenidas, se conservan en cloroformo hasta su posterior análisis por C.G.L.

Los valores experimentales de los parámetros de reacción para las cinéticas competitivas de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanos se recogen en la tabla 47.

TABLA 47

Cinetica Competitiva		Cetona mg*	ml LAH (0,01M)			ml Et ₂ O**			Patrón interno mg***
Nº	X		a	b	c	a	b	c	
1	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>p</u> -Me	53,14							
2	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>m</u> -Me	53,14							
3	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>p</u> -F	53,96							
4	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>m</u> -F	53,96							
5	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>p</u> -MeO	56,64							
6	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>m</u> -MeO	56,64							
7	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>p</u> -Me ₂ N	59,58							
8	H	49,94	1,4	2,7	5,4	8,6	7,3	4,6	37,9
	<u>m</u> -Me ₂ N	59,58							

(*) 0,223 mmoles de cetona.

(**) Volumen total de reacción: 10 ml.

(***) 0,223 mmoles de difenileter.

3.2.2. Valoración de las mezclas de reacción.

La valoración de los productos de reacción se llevó a cabo por análisis cromatográfico en fase gaseosa, una vez optimizadas las condiciones de separación de los componentes de la mezcla de reacción.

Las columnas y las condiciones de operación adecuadas al análisis, se encuentran recogidas en la tabla 48.

TABLA 48

Cinética comparativa.	Columna			Temperatura °C			Flujo gas portador (ml/min.)
	Fase estacionaria.	L. (m)	Diámetro".	Columna.	Inyector.	FID	
1 2	BDS*	1	1/4	180	250	250	35
3 4	FFAP**	2	1/8	195	250	250	35
5 6	Apiezon M***	2	1/8	230	280	280	40
7 8	Apiezon M***	2	1/8	250	280	280	50

Aparato: Hewlett-Packard 5750

(*) Polissuccinato de butanodiol al 10% en peso sobre soporte chromosorb W.

(**) Polietilenglicol (con ácido nitrotereftálico) al 15% en peso sobre chromosorb W-AW.

(***) Al 4% sobre chromosorb G-AW.

La identificación de los componentes de las mezclas de reacción se siguió por comparación de sus tiempos de retención con el de los componentes puros ensayados en las mismas condiciones. Los resultados de dicha identificación se recogen en la tabla 49 .

TABLA 49

Cinética competitiva n°:	Componente	T.reten ción (min.).	Componente	T.reten ción (min.).
1	Difenileter	2,3		
	I.1	15,3	I.1.a	32,1
	I.2	22,9	I.2.a	41,3
2	Difenileter	2,3		
	I.1	15,3	I.1.a	32,1
	II.2	20,1	II.2.a	37,8
3	Difenileter	6,4		
	I.3	37,2	I.3.a	- *
	I.1	44,4	I.1.a	- *
4	Difenileter	6,4		
	II.3	33,0	II.3.a	- *
	I.1	44,4	I.1.a	- *
5	Difenileter	1,9		
	I.1	6,0	p.descomp.I.4.a	9-12,1
	I.1.a	7,1	I.4	17,3
6	Difenileter	1,9		
	I.1	6,0	II.4	11,8
	I.1.a	7,1	II.4.a	15,9
7	Difenileter	1,8		
	I.1	7,6	p.descomp. I.5.a	16,7-35,5
	I.1.a	9,5	I.5	38,7
8	Difenileter	1,8		
	I.1	7,6	II.5	26,6
	I.1.a	9,5	II.5.a	- *

(*) Queda retenido sobre la columna.

El método utilizado para la valoración consistió en introducir un patrón interno, inalterable en el medio de reacción (definileter), en la misma relación de concentración fijada para las cetonas.

La valoración se efectuó sobre las cetonas, homologando los cromatogramas de la muestra sin reaccionar (inicial) y después de reacción (final a tiempo t), mediante el patrón interno, que además corrige el efecto de dilución en ambas muestras. El análisis se realizó por triplicado, con objeto de obtener valores medios de superficie de pico. Estos valores junto con las constantes relativas de velocidad, calculadas según la expresión |7|, se encuentran recogidos en las tablas 50, 51 y 52.

TABLA 50

Velocidades relativas de reducción de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona y 3-fenil-2-metil-1-m ó p-(x)-fenil-1-propanonas con LAH: relación molar 0,063:1(a), en eter dietílico a 0°C.

Cinética competitiva		F_p^*	$\overline{S_0}$	$\overline{S_t}$	K_X/K_H^{**} ($\pm 0,05$)
Nº	X				
1	H	0,70	64,26 \pm 0,62	63,54 \pm 1,65	0,72
	p-Me		66,60 \pm 0,34	73,89 \pm 2,90	
2	H	1,35	100,67 \pm 1,95	56,19 \pm 1,97	0,92
	m-Me		100,76 \pm 1,57	57,83 \pm 1,88	
3	H	1,11	156,15 \pm 1,63	124,91 \pm 1,86	1,10
	p-F		149,92 \pm 2,29	118,49 \pm 2,30	
4	H	0,74	166,34 \pm 1,42	186,31 \pm 2,69	1,70
	m-F		149,45 \pm 0,82	147,34 \pm 2,22	
5	H	0,90	78,05 \pm 1,05	69,29 \pm 0,59	0,42
	p-MeO		159,13 \pm 2,14	160,88 \pm 2,20	
6	H	0,77	85,10 \pm 2,40	91,17 \pm 1,30	1,10
	m-MeO		85,17 \pm 1,10	90,38 \pm 1,28	
7	H	0,78	61,97 \pm 0,11	35,42 \pm 1,54	0,23
	p-Me ₂ N		64,31 \pm 1,00	67,05 \pm 0,55	
8	H	0,56	91,18 \pm 1,87	81,56 \pm 1,69	0,70
	m-Me ₂ N		52,36 \pm 0,74	57,52 \pm 0,43	

$$(*) F_p = \overline{S_{p_0}} / \overline{S_{p_t}} .$$

(**) Relación de constantes de velocidad de 3-fenil-2-metil-1-(x)-fenil-1-propanona (K_X) con respecto a 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (K_H).

TABLA 51

Velocidades relativas de reducción de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona y 3-fenil-2-metil-1-m ó p-(x)-fenil-1-propanonas con LAH: relación molar 0,12:1 (b), en eter dietílico a 0°C.

Cinética competitiva		F_p^*	\overline{S}_0	\overline{S}_t	K_X/K_H^{**} ($\pm 0,05$)
N°	X				
1	H	0,41	40,65 \pm 0,19	54,14 \pm 0,51	0,73
	<u>p</u> -Me		43,25 \pm 0,30	68,32 \pm 0,47	
2	H	0,34	62,47 \pm 1,85	145,01 \pm 1,46	0,90
	<u>m</u> -Me		63,64 \pm 2,07	152,57 \pm 0,99	
3	H	0,99	304,34 \pm 5,95	175,71 \pm 1,58	1,09
	<u>p</u> -F		289,38 \pm 5,32	160,71 \pm 1,78	
4	H	0,29	48,81 \pm 0,55	124,89 \pm 1,34	1,73
	<u>m</u> -F		44,08 \pm 0,64	90,28 \pm 0,64	
5	H	0,73	90,43 \pm 1,82	76,06 \pm 1,43	0,43
	<u>p</u> -MeO		87,60 \pm 1,79	97,37 \pm 2,86	
6	H	0,86	84,42 \pm 0,35	77,96 \pm 1,35	1,15
	<u>m</u> -MeO		85,01 \pm 0,29	76,02 \pm 1,94	
7	H	0,98	72,73 \pm 0,31	35,78 \pm 0,59	0,22
	<u>p</u> -Me ₂ N		74,02 \pm 0,44	65,35 \pm 1,86	
8	H	1,18	155,95 \pm 1,72	73,43 \pm 0,47	0,70
	<u>m</u> -Me ₂ N		85,41 \pm 1,48	47,74 \pm 0,44	

$$(*) F_p = \overline{S}_{p_0} / \overline{S}_{p_t}.$$

(**) Relación de constantes de velocidad de 3-fenil-2-metil-1-(x)-fenil-1-propanona (K_X) con respecto a 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (K_H).

TABLA 52

Velocidades relativas de reducción de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona y 3-fenil-2-metil-1-m ó p-(x)-fenil-1-propanonas con LAH: relación molar 0,24:1 (c) en eter dietílico a 0°C.

Cinética competitiva		F_p^*	\overline{S}_0	\overline{S}_t	K_X/K_H^{**} ($\pm 0,05$)
N°	X				
1	H	0,36	80,20 \pm 0,55	125,66 \pm 0,31	0,73
	<u>p</u> -Me		82,08 \pm 0,60	150,06 \pm 0,57	
2	H	0,51	23,24 \pm 0,55	24,08 \pm 0,54	0,92
	<u>m</u> -Me		23,45 \pm 0,80	25,44 \pm 0,51	
3	H	1,13	346,89 \pm 2,66	175,71 \pm 1,58	1,09
	<u>p</u> -F		336,55 \pm 4,21	160,48 \pm 1,36	
4	H	0,22	159,70 \pm 2,69	384,71 \pm 2,47	1,72
	<u>m</u> -F		139,49 \pm 2,32	204,78 \pm 3,12	
5	H	0,25	22,89 \pm 0,94	38,58 \pm 0,52	0,45
	<u>p</u> -MeO		47,81 \pm 0,68	130,20 \pm 3,00	
6	H	0,62	90,06 \pm 0,56	86,81 \pm 0,76	1,10
	<u>m</u> -MeO		92,08 \pm 0,68	84,96 \pm 0,69	
7	H	0,45	70,58 \pm 1,39	12,38 \pm 0,31	0,23
	<u>p</u> -Me ₂ N		74,82 \pm 2,11	104,65 \pm 1,85	
8	H	0,56	91,37 \pm 1,88	81,57 \pm 1,69	0,67
	<u>m</u> -Me ₂ N		52,48 \pm 0,75	61,27 \pm 0,35	

$$(*) F_p = \overline{S_{p_0}} / \overline{S_{p_t}}.$$

(**) Relación de constantes de velocidad de 3-fenil-2-metil-1-(x)-fenil-1-propanona (K_X) con respecto a 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (K_H).

3.3. EXPERIMENTOS DE COMPETICION DE 1-FENIL-2,3,3,-TRIMETIL-1-BUTANONA (III) Y 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANONA (I.1), CON LAH A 30°C.

Se han llevado a cabo experimentos de competición para las cetonas (III) y (I.1) en las condiciones que se indican en la tabla 53. La cetona (III) fue cedida por Arjona y su preparación ha sido previamente descrita (21). Las variables ensayadas fueron la catálisis electrofílica inducida por la adición de perclorato de litio, así como el efecto del disolvente etéreo.

Se utilizaron, como en los casos referidos en 3.2, diferentes relaciones de hidruro: mezcla equimolar de cetonas, siguiendo el procedimiento operativo descrito en este apartado. En todos los casos el cambio de disolvente se efectuó, a partir de soluciones de LAH previamente valoradas, por adición del disolvente adecuado hasta doble volumen y evaporación de la disolución hasta el volumen inicial, utilizando el matraz 5 (Figura 1). La operación se repitió consecutivamente por tres veces para asegurar la desaparición del éter dietílico de las disoluciones. Operando de esta forma y con disoluciones libres de humedad, lo cual se asegura haciendo las tomas con una jeringuilla en contracorriente de N_2 desde el matraz colector que las contiene, las valoraciones de las soluciones se mantienen en los márgenes de error calculados.

La adición de $LiClO_4$ a la mezcla equimolar de cetonas (1:1) se llevó a cabo en todos los casos con anterioridad a la adición de la solución de hidruro. Las disoluciones con perclorato de litio de las cetonas (III) y (I.1) son totalmente transparentes.

El efecto de dilución se ha observado que no afecta cuantitativamente el valor de la relación de constantes específicas de velocidad. La magnitud de esta relación fue evaluada como se indica que 3.2, utilizando tetralina como patrón interno y las siguientes condiciones de análisis cromatográfico:

Columna: UCC al 10% sobre chromosorb GW-AW

Longitud: 2m

Diámetro 1/8"

Temperatura columna: Programada desde 150 a 225°C. Velocidad calentamiento: 10°C/min.

Temperatura inyección: 250°C

F.I.D.: 250°C

Flujo gas portador (N₂): 65 ml/min.

Aparato: Perkin-Elmer, SIGMA 3 acoplado a un microprocesador SIGMA 10.

En la tabla 53 se recogen los datos relativos en éstos experimentos.

TABLA 53

Relación de velocidades de reducción con LiAlH₄ de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona (III) y 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (I.1) a 30°C*.

Cinética competitiva. N°	Disolvente	$K_{(III)}/K_{(I.1)}$ (±0,005)
1	Et ₂ O	0,083
2	DME	0,032
3*	Et ₂ O	0,063
4*	DME	0,015

(*) No se observó efecto cinético al cambiar la relación de conversión (12 y 25%).

(**) En presencia de LiClO₄ en cantidad equimolar respecto a la mezcla (1:1) de cetonas.

¹Merck-Schuchardt.

²Recientemente destilado sobre LAH, en atmósfera de nitrógeno, a un matraz provisto de septum, a través del cual y con una jeringa se toma el volumen necesario para mantener la misma concentración en todos los experimentos. Se adiciona sobre la mezcla equimolar de cetonas y difenileter pesados previamente en un vial, de donde una vez homogeneizado se inyecta en el matraz de reacción, reservándose 1 ml de esta disolución original para su posterior análisis por C.G.L.

BIBLIOGRAFIA

1. M.L. QUIROGA FEIJOO, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid (1973), p.144-57.
2. R.T. MAJOR y L.H. PETERSON, *J.Org.Chem.* 22, 579 (1957).
3. W.C. DAVIER, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 2, 295 (1935).
4. K.V. AUWERS, *Ber.* 40, 2530 (1907).
5. S. PATAI y S. WEISS, *J.Chem.Soc.* 1035 (1959).
6. S.I. BIRCH, R.A. DEAN, F.A. FIDLER y R.A. LOWRY, *J.Am.Chem.Soc.* 71, 1362 (1949).
7. J. BADDELEY, *J.Chem.Soc.* 147, 232 (1944).
8. A.I. VOGEL, *Practical Organic Chemistry* (3rd ed.), Longmans Green and Co. Ltd. (1964), p.163 y 173.
9. O. ARJONA LORAQUE, Tesis Doctoral, Universidad Complutense Madrid, (1981), p.170-2.
10. H. FELKIN, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 347 (1951).
11. K.E. WIEGERS y S.G. SMITH, *J.Am.Chem.Soc.* 99, 1480 (1977).
12. R. GUYON y P. VILLA, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1-2, 145 (1977).
13. G. SCHWARZENBACH y H. FLASCHKA, *Complexometric titrations*, Methuen & Co. London (1969), p. 192.
14. E. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL y G.A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Interscience Publishers, N.Y. (1965), p.13-26.
15. L.M. JACKMAN y S. STERNHELL, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry* (2nd Ed.), Pergamon Press (1964).
16. E.C. ASHBY y J.R. BOONE, *J.Am.Chem.Soc.* 98, 5524 (1976).
17. K.E. WIEGERS y S.G. SMITH, *J.Org.Chem.* 43, 1126 (1978).

18. J.KLEIN, E.DUNKELBLUM, E.L.ELIEL y Y.SENDA, *Tetrahedron Letters* 58, 6127 (1968).
19. D.C.AYRES, D.N.KIRK y R.SAWDAYE, *J.Chem.Soc. (B)*, 1133 (1970).
20. E.L.ELIEL y Y.SENDA, *Tetrahedron* 26, 2411 (1970).
21. O.ARJONA, R.PEREZ-OSSORIO, A.PEREZ-RUBALCABA, M.L.QUIROGA, D.ROMERO, *J.Chem.Soc., J.of Chem.Research(S)*, 248; (M) 2624, (1982).

C O N C L U S I O N E S

Se han alcanzado los objetivos planteados en la Introducción; es decir, la naturaleza de los estados de transición de las reacciones de reducción con tetrahidruroaluminato de litio es inequívocamente trigonal y no depende de la naturaleza del sustrato carbonílico.

Los experimentos que han permitido llegar a esta conclusión general han sido de tres tipos:

1. Medida de la reactividad relativa de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona (1) y 1,3-difenil-2-metil-1-propanona (4) con LiAlH_4 en Et_2O y DME, utilizando o no, LiClO_4 como agente electrófilo externo al sistema. En todos los casos la cetona 4 es más reactiva que la 1. La diferenciación mayor se ha lo grado con el disolvente más polar (DME) y en presencia de cantidades estequiométricas de LiClO_4 .
2. Determinación por UV del ángulo de torsión del anillo aromático con el grupo carbonilo, en las cetonas 1 y 4. La cetona 1 presenta una torsión superior a la 4 en $26,9^\circ$. Este dato ha sido correlacionado con una mayor basicidad del oxígeno carbonílico de la cetona 4 vs 1, en razón a la mayor coplanaridad entre ambos restos conjugados de la primera frente a la segunda.

De los experimentos 1 y 2 se ha concluido que la cetona 4 es más reactiva que la 1 por ser la catálisis del ión Li^+ más eficaz en aquella. Así, a la luz del mecanismo de Ashby que propone como posible sustrato cinético de la reacción el compuesto carbonílico coordinado al ión Li^+ , pueden ser explicados los datos reactividad relativa obtenidos en 1.

3. Medida de la reactividad relativa de 1,3-difenil-2-metil-1-propanona 4 y de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas, meta-y para-sustituídas. Estos datos, elaborados en términos de re

lación de constantes específicas de velocidad, han sido correlacionados linealmente con los parámetros σ de Hammett. La correlación ha sido buena ($r = 0,990$) y, el parámetro ρ , así obtenido ($\rho = 0,73$), ha permitido establecer la naturaleza trigonal de los estados de transición.

Puesto que un estudio análogo acerca de la reactividad relativa de las 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas dio como resultado un $\rho = 1,77$, los datos de reactividad relativa expresados en 1 y correlacionados en 2, son plenamente coherentes con la magnitud relativa de los ρ de Hammett. En ambos casos, los valores son bajos y positivos, de acuerdo con un desarrollo pequeño de la transferencia de hidruro en los estados de transición. Esto está de acuerdo con la naturaleza trigonal de los mismos.

Adicionalmente, se ha medido la estereoselectividad de las reacciones de reducción de 1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanonas con LiAlH_4 , obteniéndose en todos los casos un valor de la misma a 35, 0 y -78°C , que no depende de la naturaleza del resto arilo. Este dato, aparte de dar validez al análisis según Hammett, por asegurar un camino de reacción similar para todas las cetonas, da cuenta de la insensibilidad del curso estereoquímico a los factores polares en el resto aromático.

La inducción asimétrica observada en este proceso (53-60% del RS,SR-1-aril-3-fenil-2-metil-1-propanol) desde 35 a -78°C da cuenta de que los requerimientos estéricos y polares de los grupos metilo y bencilo del centro inductor son muy similares y que el control estérico es en este caso un factor que justifica por si mismo la estereoquímica del proceso.

En este caso, tanto las conformaciones reactivas postuladas por Karabatsos, como aquellas postuladas por Felkin son válidas en el análisis cualitativo de los resultados, en términos de una aproximación trigonal.

COLECCION DE ESPECTROS

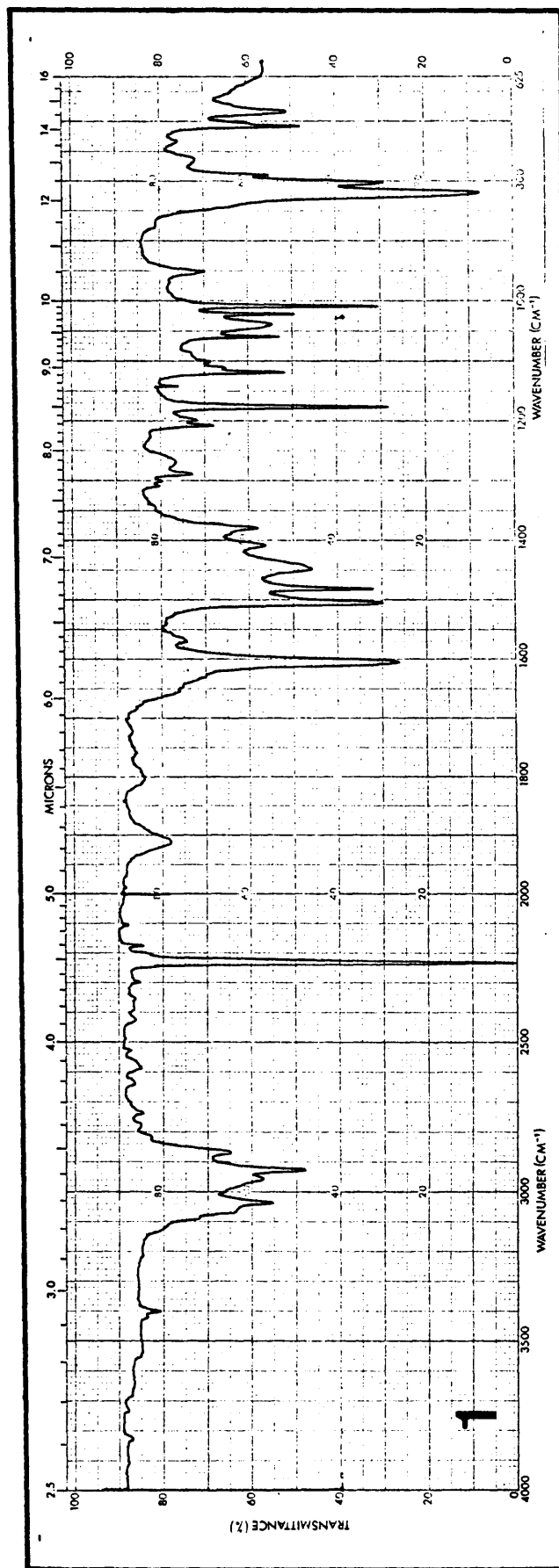
COLECCION DE ESPECTROS

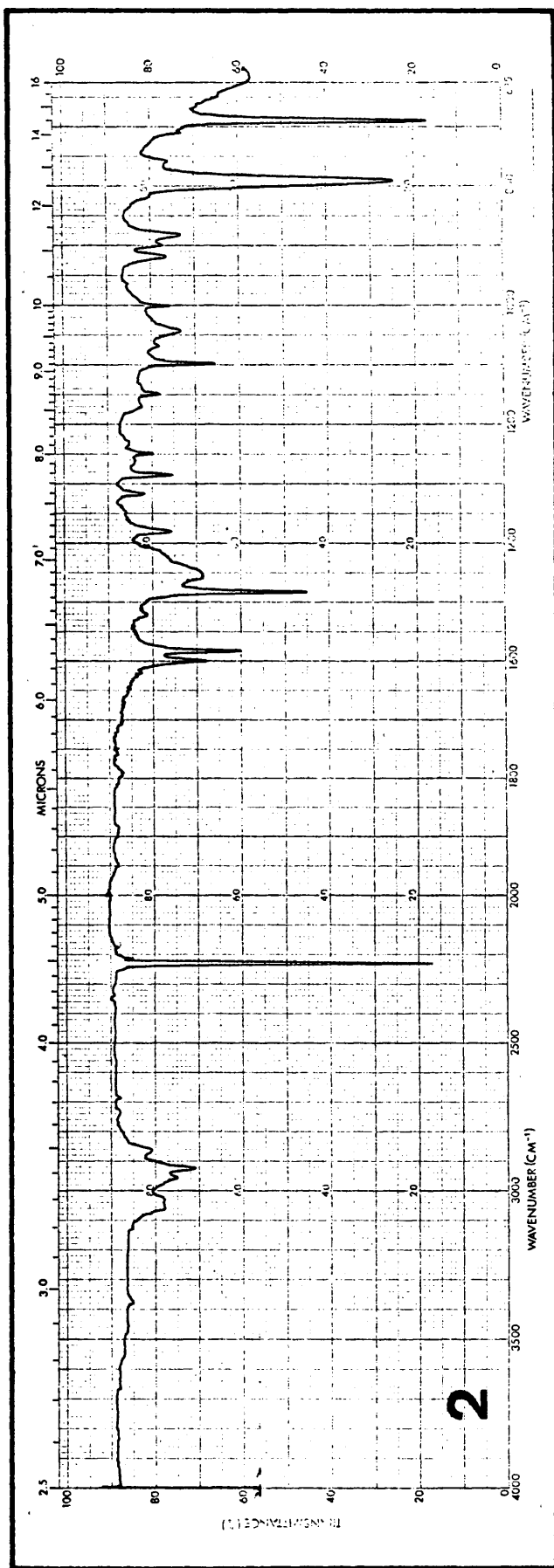
Espectro n°	Tipo	Muestra
1	IR	<u>p</u> -tolunitrilo.
2	IR	<u>m</u> -tolunitrilo.
3	IR	<u>m</u> -fluorbenzonitrilo.
4	IR	<u>p</u> -metoxibenzonitrilo.
5	IR	<u>m</u> -metoxibenzonitrilo.
6	IR	<u>p</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo.
7	¹ HRMN	<u>p</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo.
8	IR	<u>m</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo.
9	¹ HRMN	<u>m</u> -N,N-dimetilaminobenzonitrilo.
10	IR	<u>p</u> -metilpropiofenona.
11	IR	<u>m</u> -metilpropiofenona.
12	IR	<u>p</u> -fluorpropiofenona.
13	IR	<u>m</u> -fluorpropiofenona.
14	IR	<u>p</u> -metoxipropiofenona.
15	IR	<u>m</u> -metoxipropiofenona.
16	IR	<u>p</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona.
17	¹ HRMN	<u>p</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona.
18	IR	<u>m</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona.
19	¹ HRMN	<u>m</u> -N,N-dimetilaminopropiofenona.
20	IR	1,3-difenil-2-metil-1-propanona.
21	¹ HRMN	1,3-difenil-2-metil-1-propanona.
22	EM	1,3-difenil-2-metil-1-propanona.
23	IR	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1-propanona
24	¹ HRMN	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1-propanona
25	EM	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1-propanona
26	IR	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1-propanona
27	EM	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1-propanona
28	¹ HRMN	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1-propanona
29	IR	3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanona.
30	¹ HRMN	3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanona.

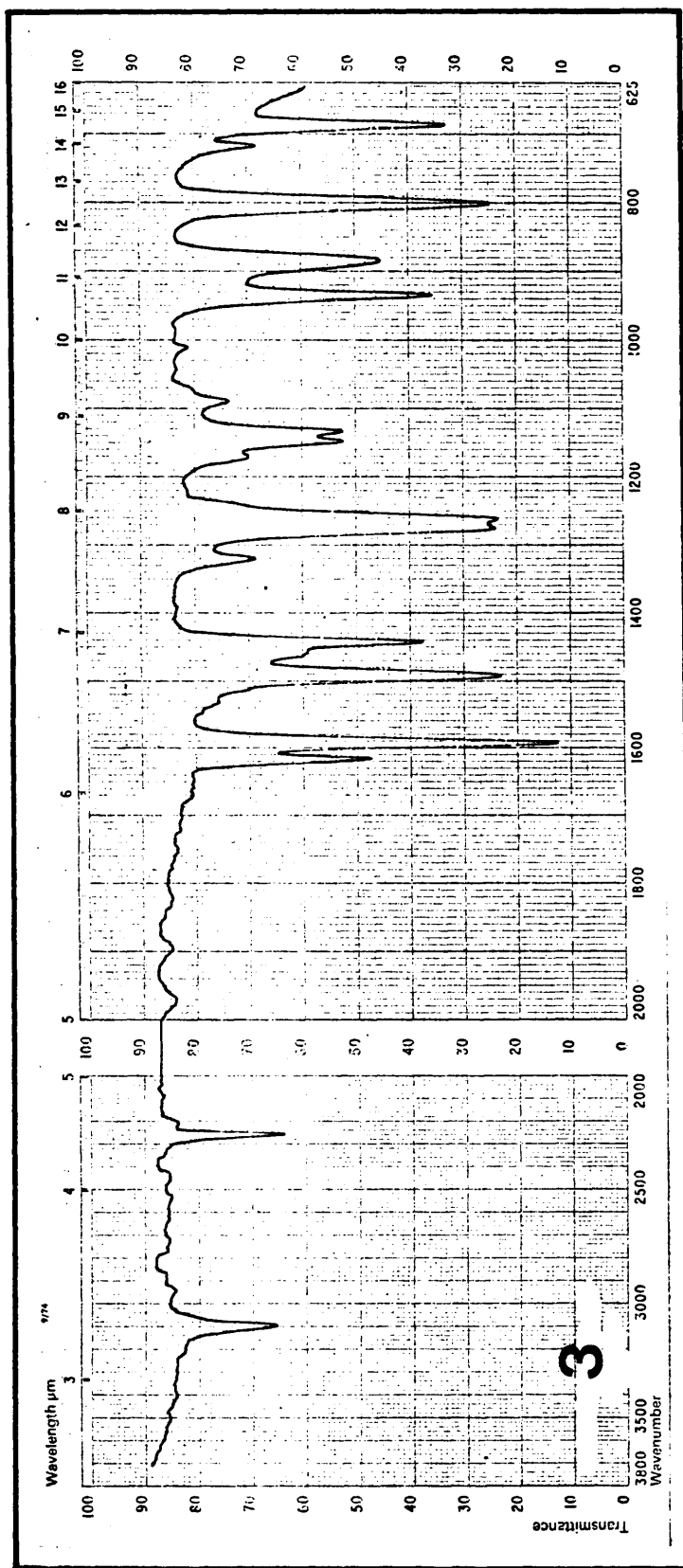
Espectro n°	Tipo	Muestra
31	EM	3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanona.
32	IR	3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanona.
33	¹ HRMN	3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanona.
34	EM	3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanona.
35	IR	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanona.
36	EM	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanona.
37	¹ HRMN	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanona.
38	IR	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanona.
39	¹ HRMN	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanona.
40	EM	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanona.
41	IR	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.
42	EM	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.
43	¹ HRMN	3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.
44	IR	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.
45	EM	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.
46	¹ HRMN	3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanona.
47	IR	(α + β)-1,3-difenil-2-metil-1-propanol.

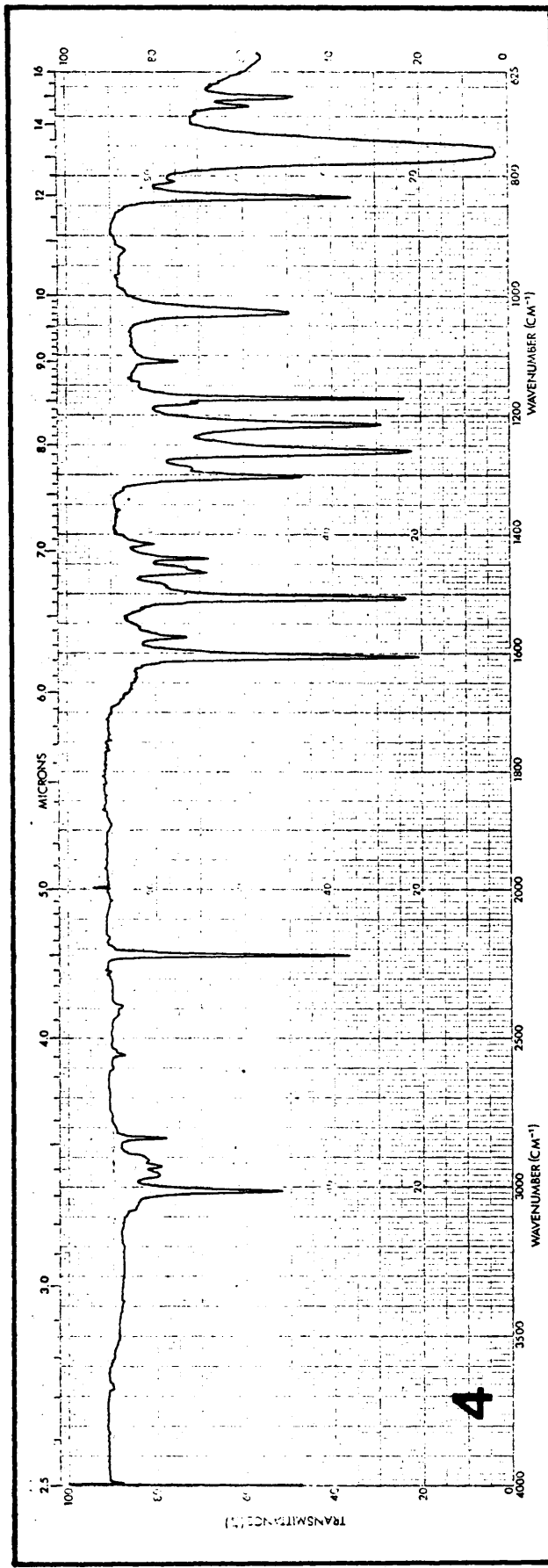
Espectro n°	Tipo	Muestra
48	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-1,3-difenil-2-metil-1-propanol, a 35°C.
49	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-1,3-difenil-2-metil-1-propanol, a 0°C.
50	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-1,3-difenil-2-metil-1-propanol, a -78°C.
51	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol.
52	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol, a 35°C.
53	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol, a 0°C.
54	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol, a -78°C.
55	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol.
56	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol, a 35°C.
57	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol, a 0°C.
58	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -tolil-1- <u>pro</u> panol, a -78°C.
59	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil- 1-propanol.
60	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil- 1-propanol, a 35°C.
61	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil- 1-propanol, a 0°C.
62	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>p</u> -fluorfenil-2-metil- 1-propanol, a -78°C.
63	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil- 1-propanol.
64	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil- 1-propanol, a 35°C.

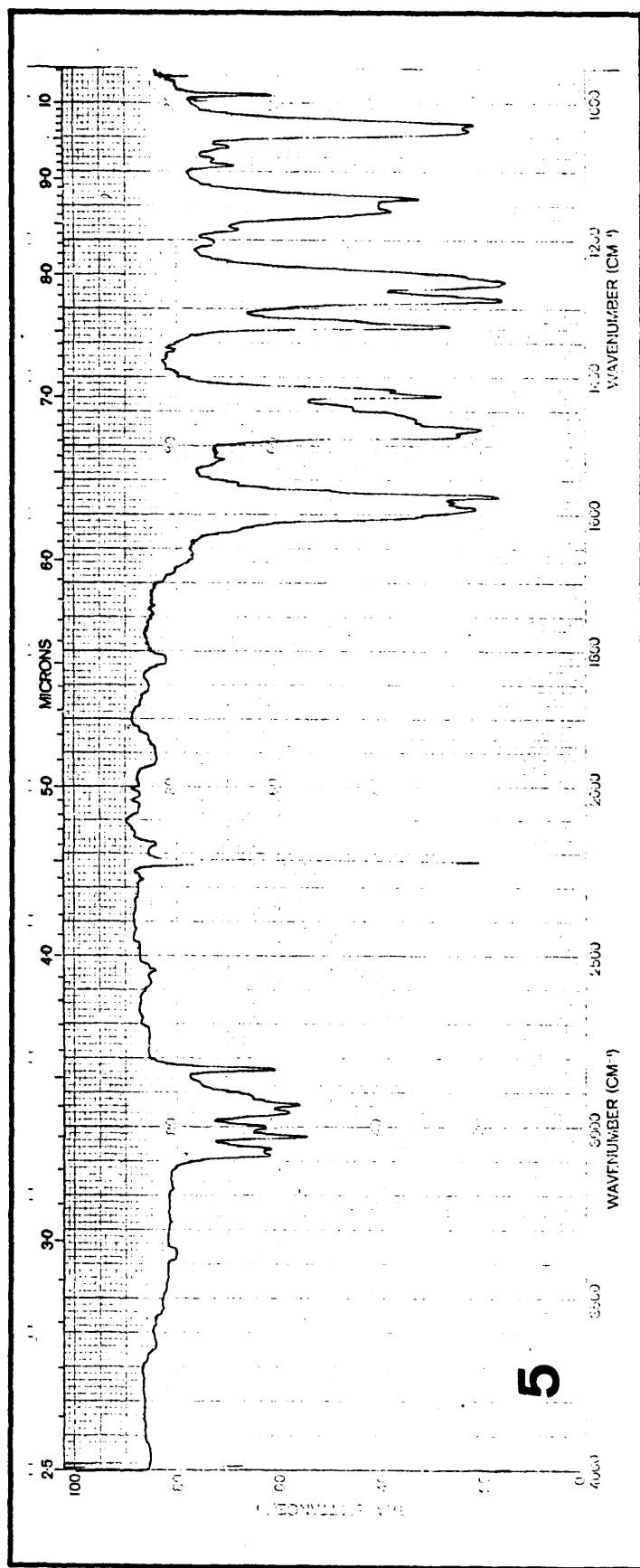
Espectro n°	Tipo	Muestra
65	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanol, a 0°C.
66	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-1- <u>m</u> -fluorfenil-2-metil-1-propanol, a -78°C.
67	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanol.
68	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanol, a 35°C.
69	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanol, a 0°C.
70	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -metoxifenil-1-propanol, a -78°C.
71	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanol.
72	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanol, a 35°C.
73	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanol, a 0°C.
74	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -metoxifenil-1-propanol, a -78°C.
75	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanol.
76	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanol, a 35°C.
77	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanol, a 0°C.
78	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>p</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanol, a -78°C.
79	IR	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanol.
80	¹ HRMN	($\alpha+\beta$)-3-fenil-2-metil-1- <u>m</u> -N,N-dimetilaminofenil-1-propanol, a -78°C.

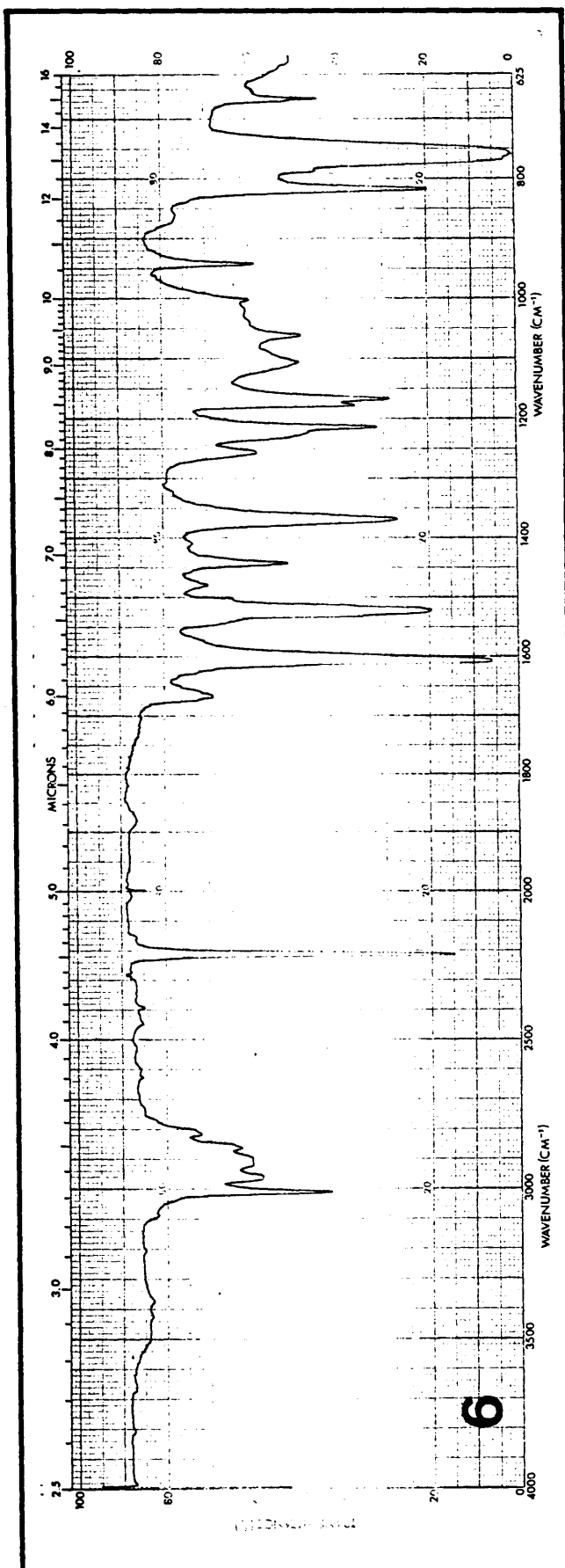


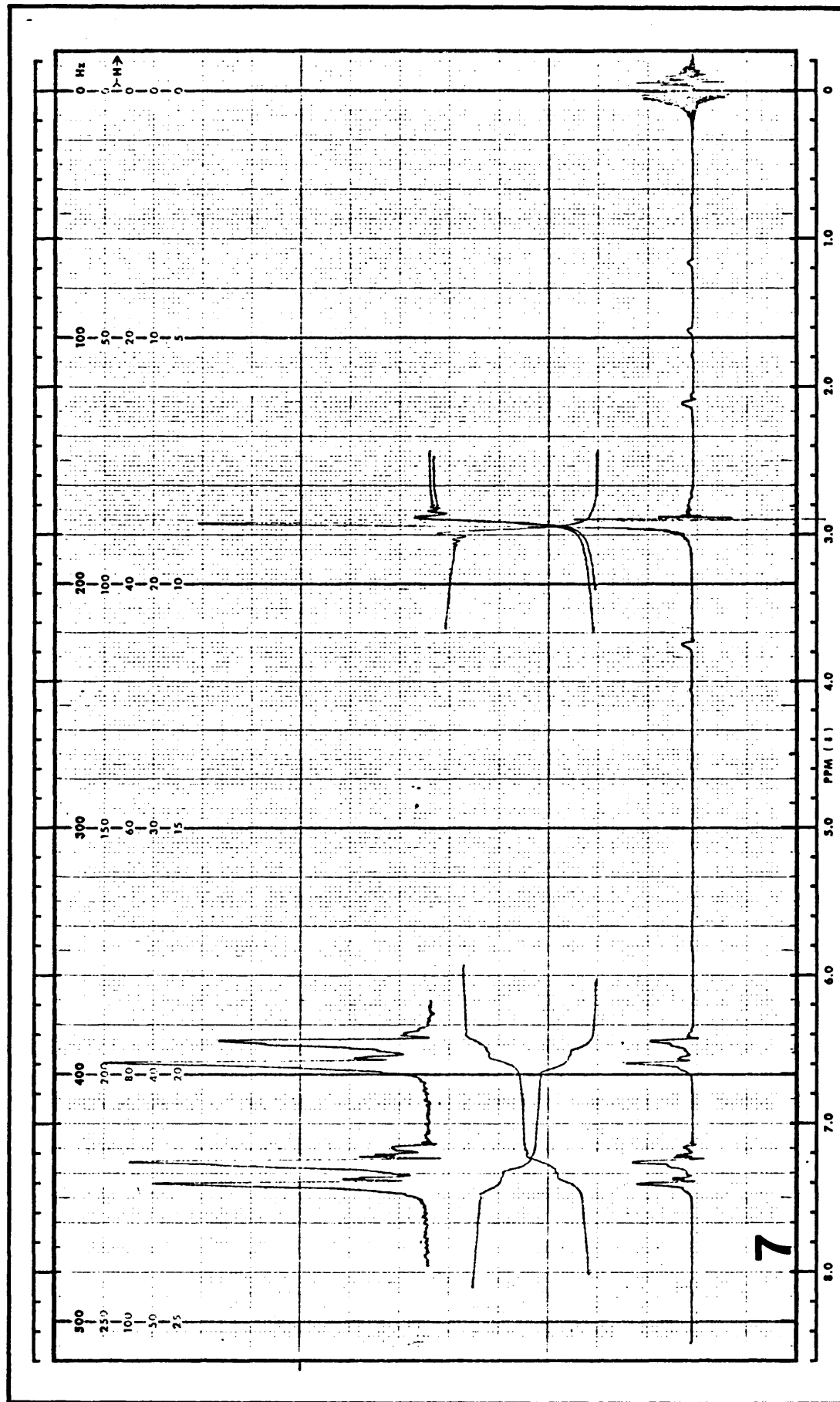


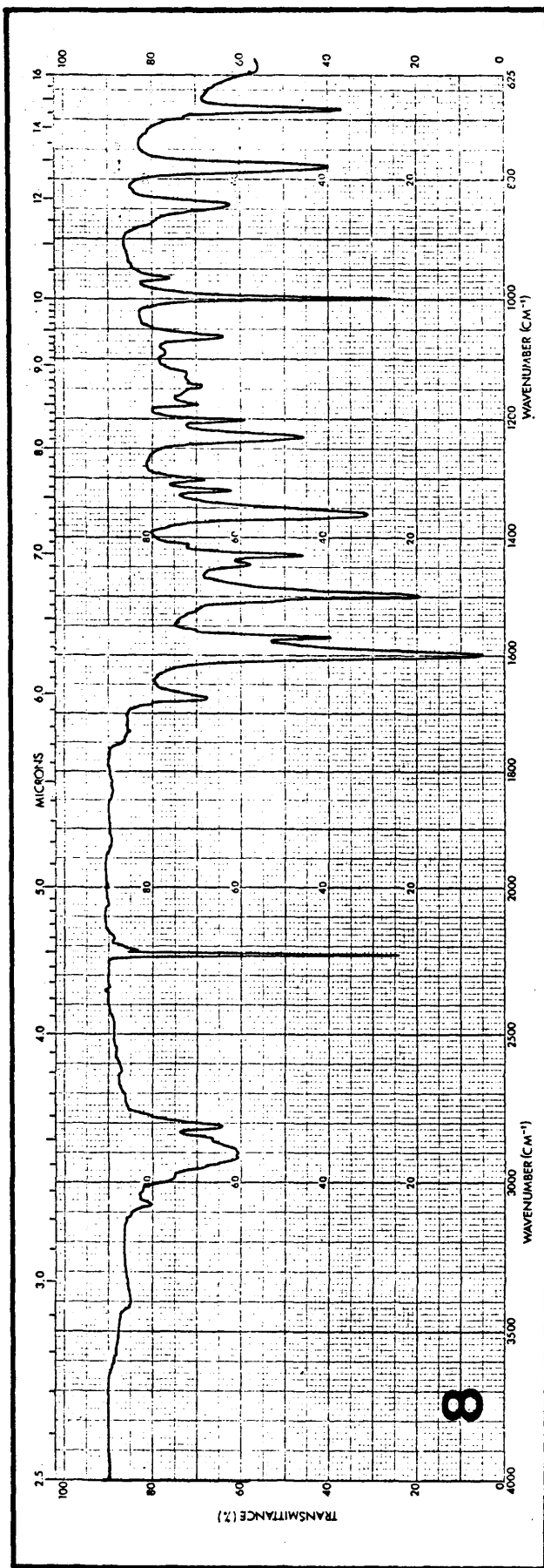


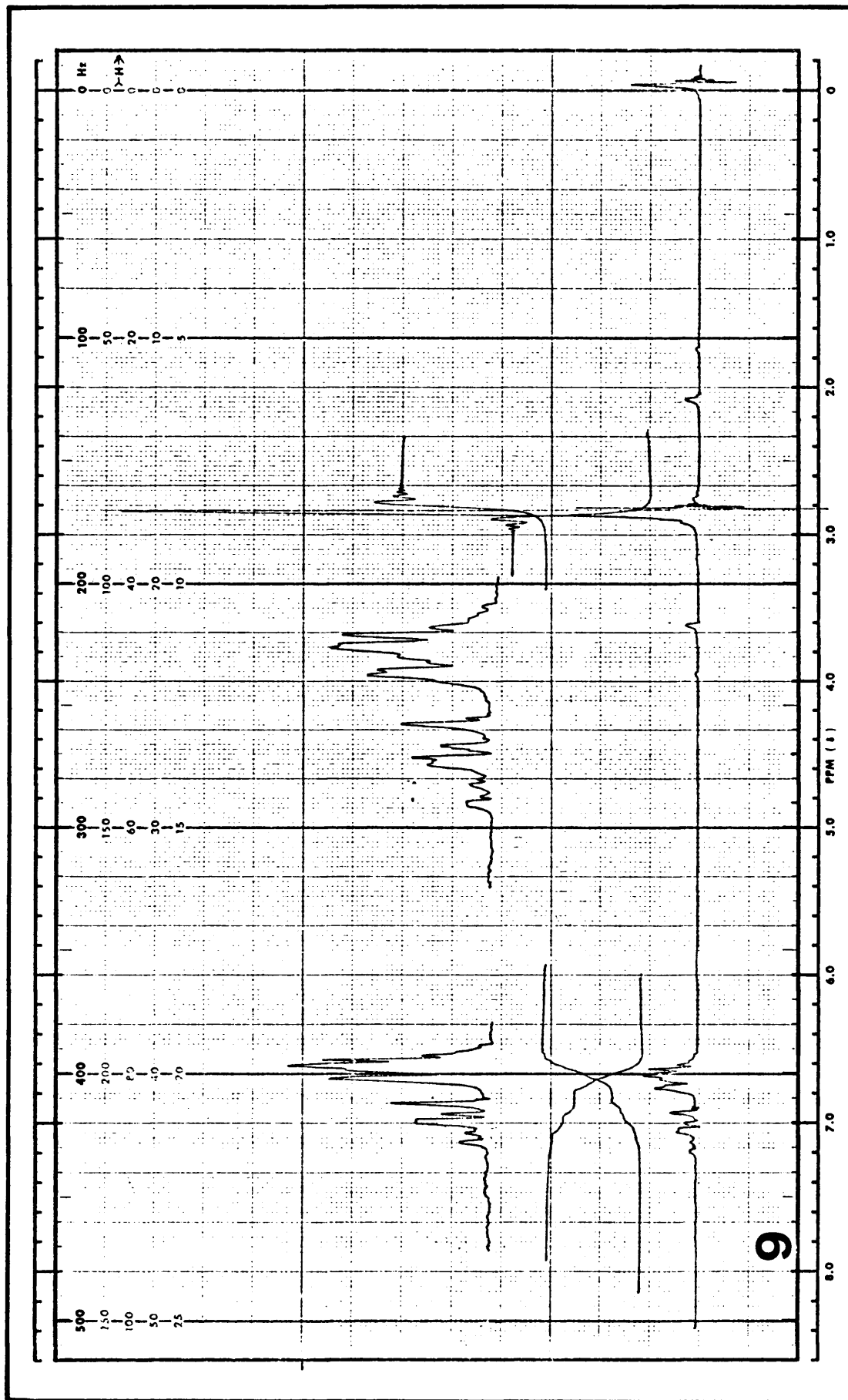


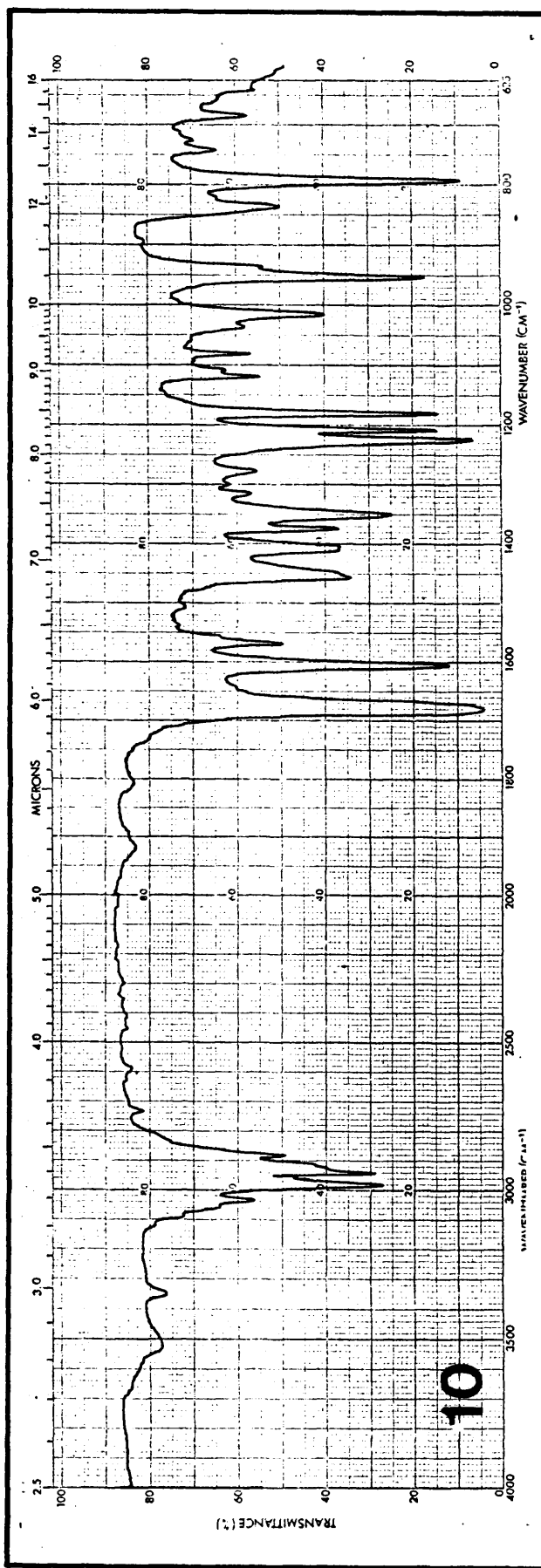


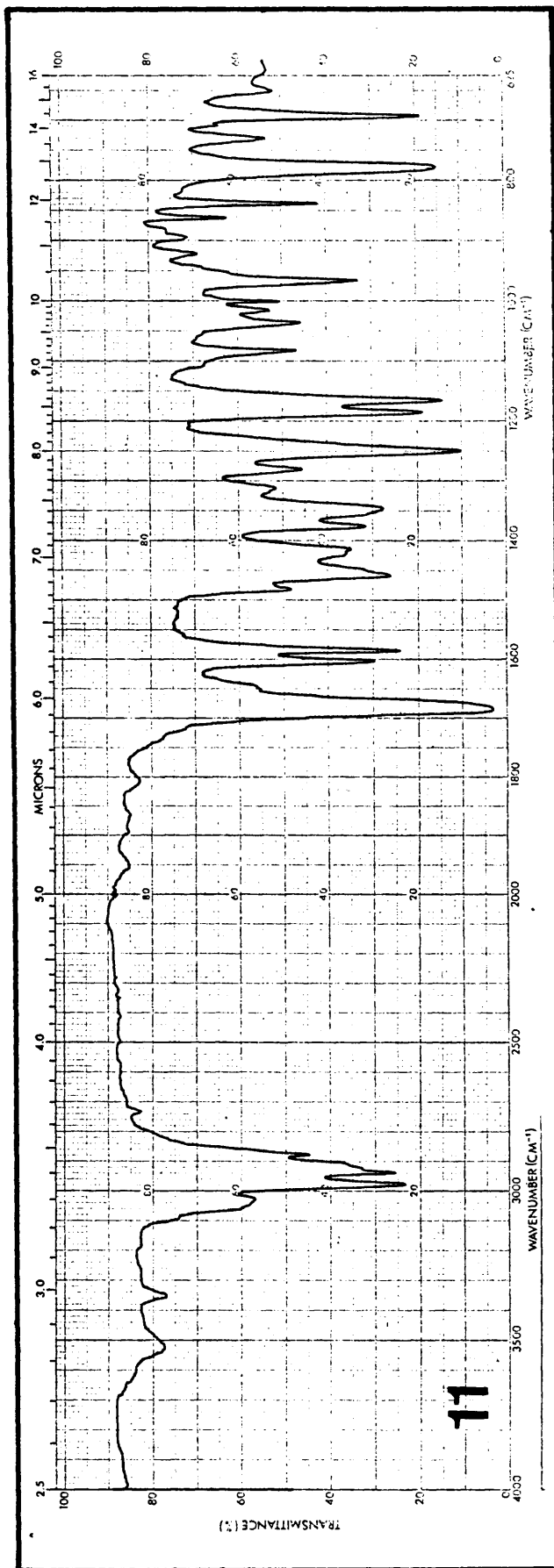


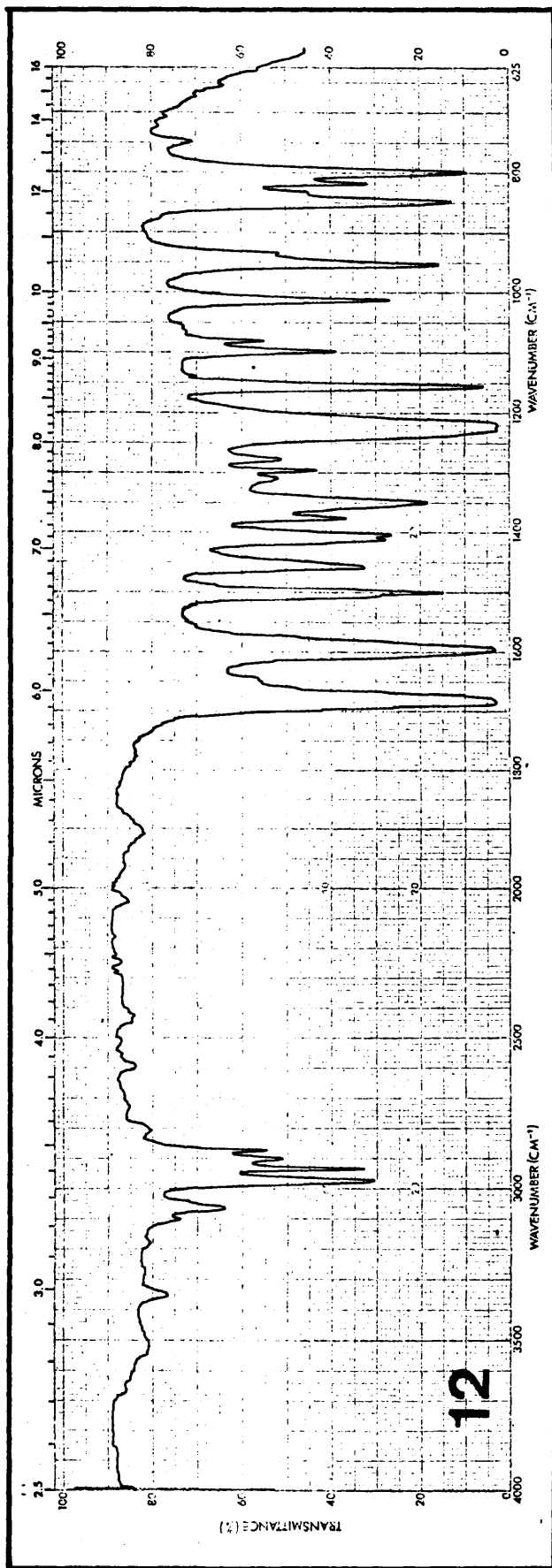


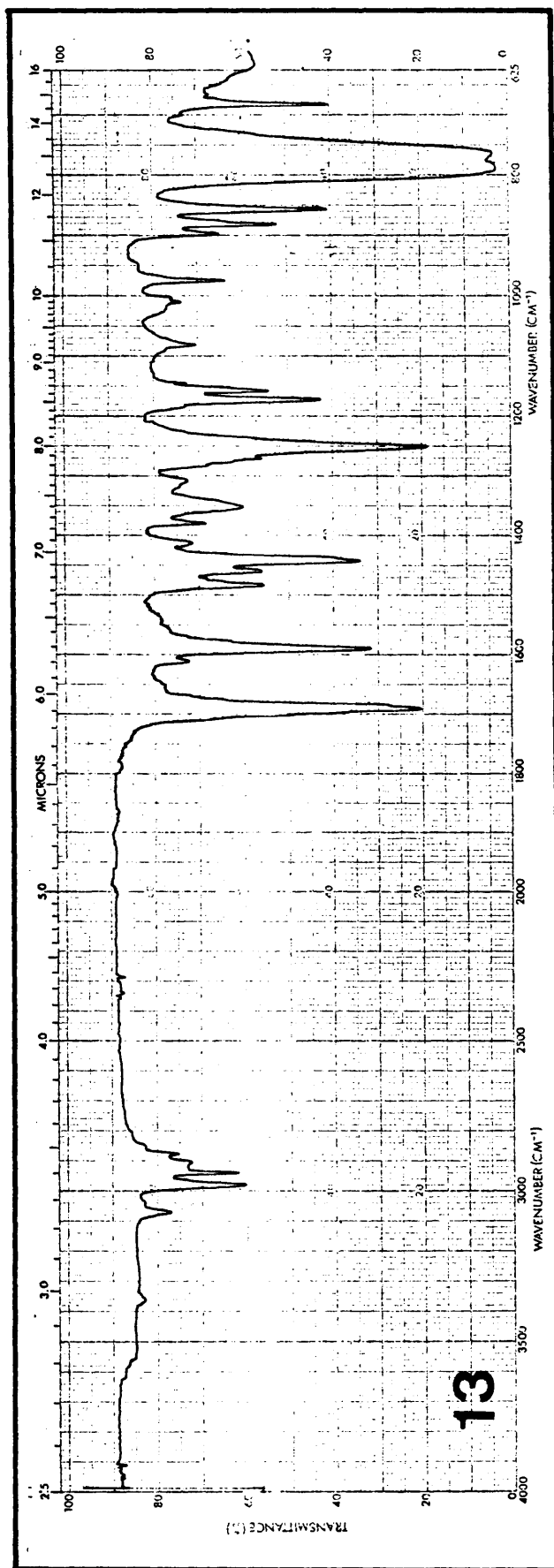


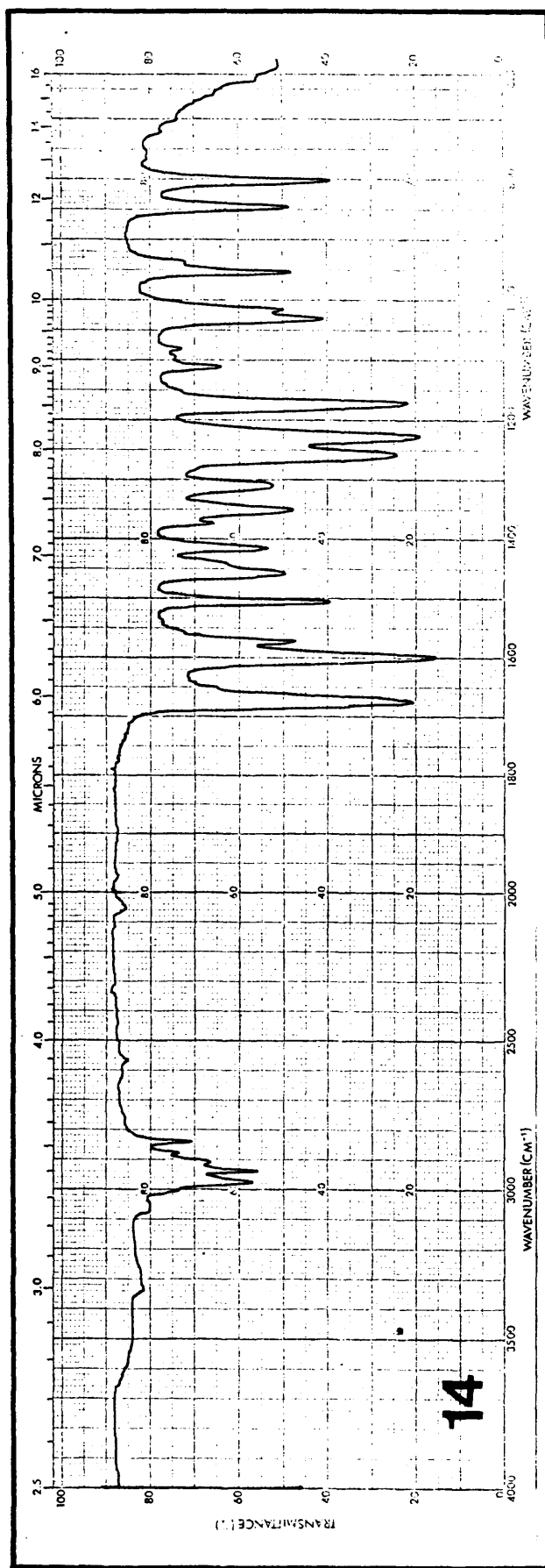


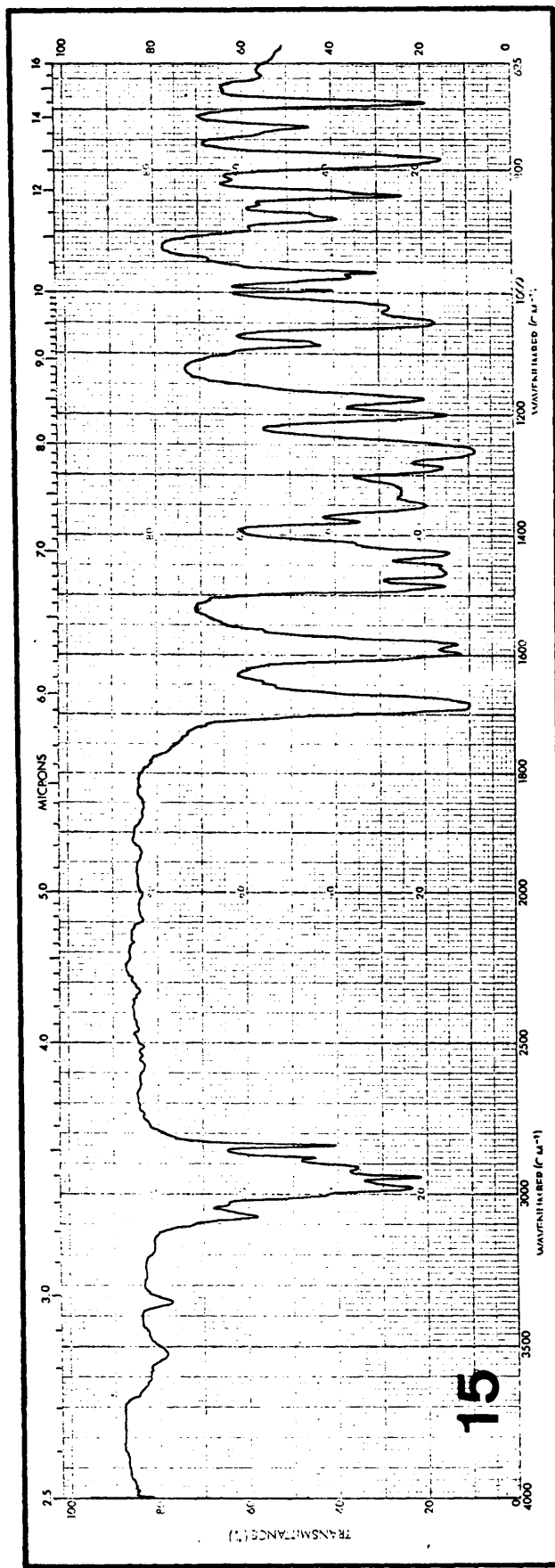


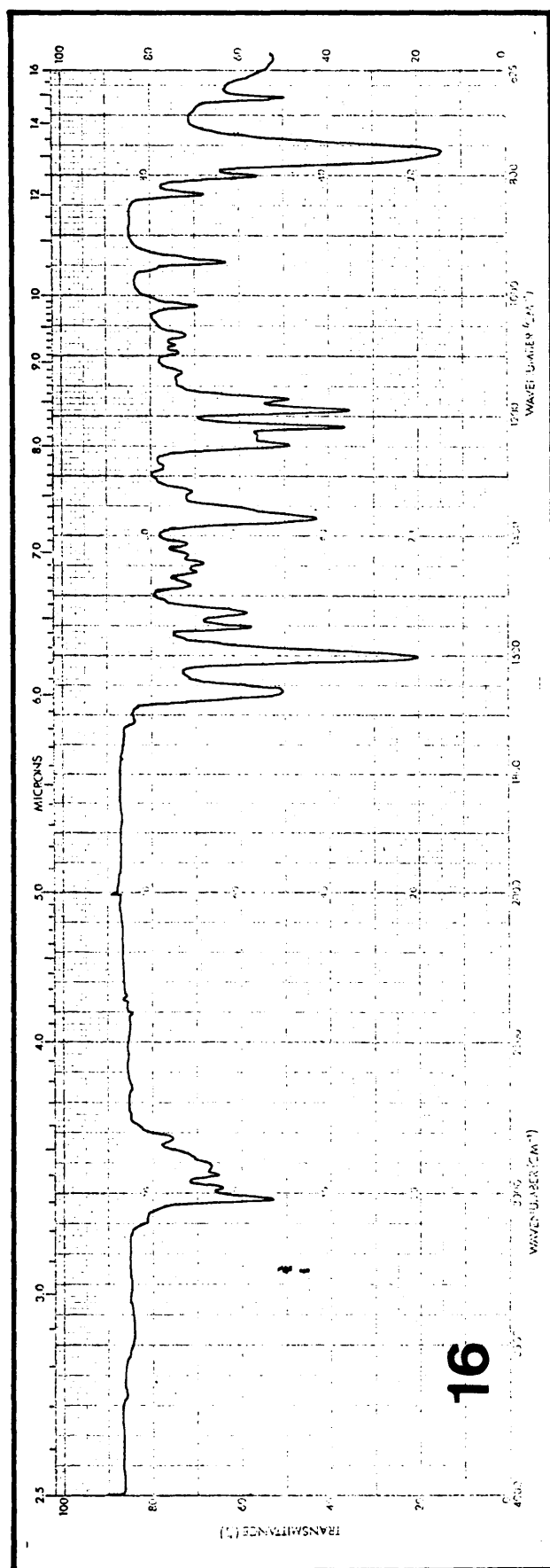


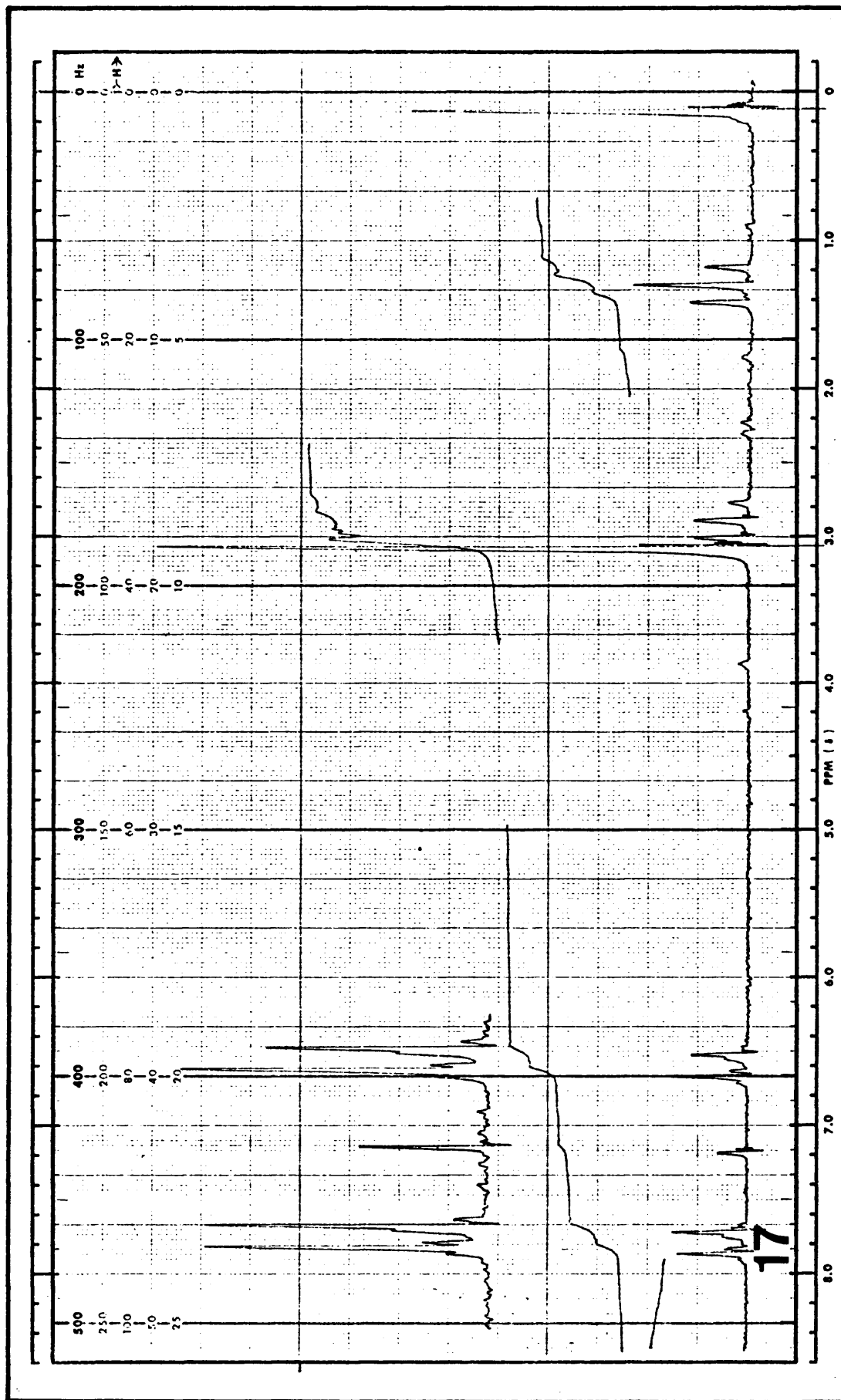


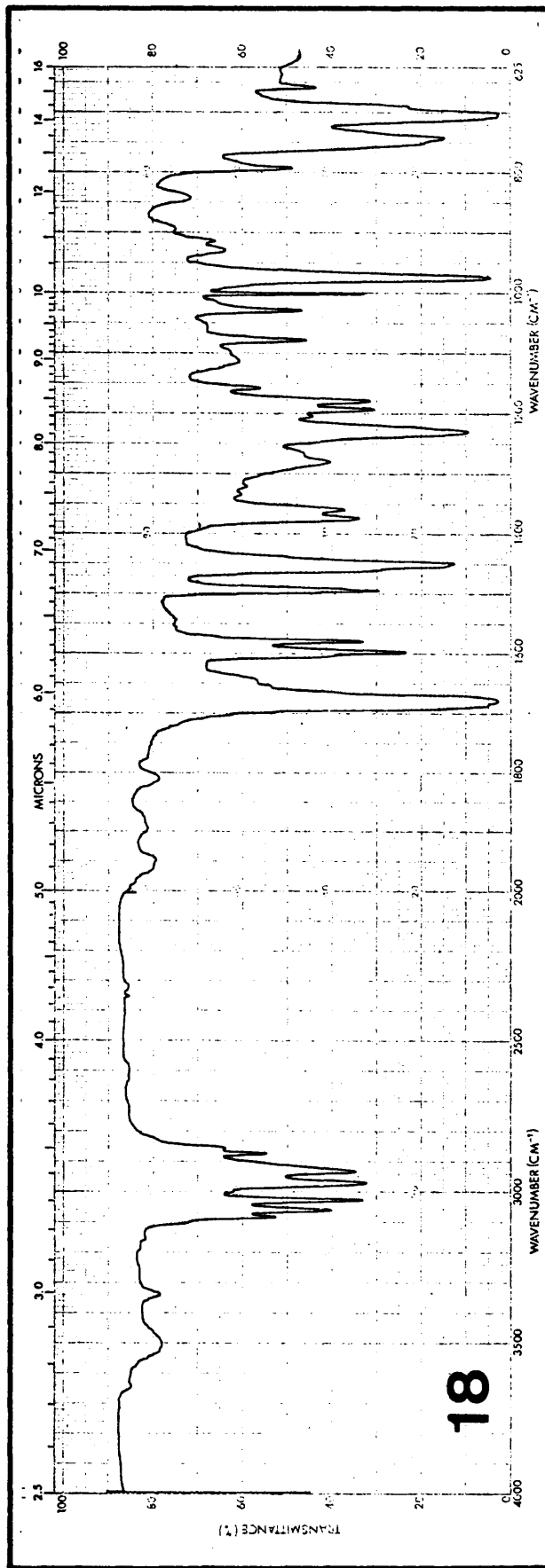


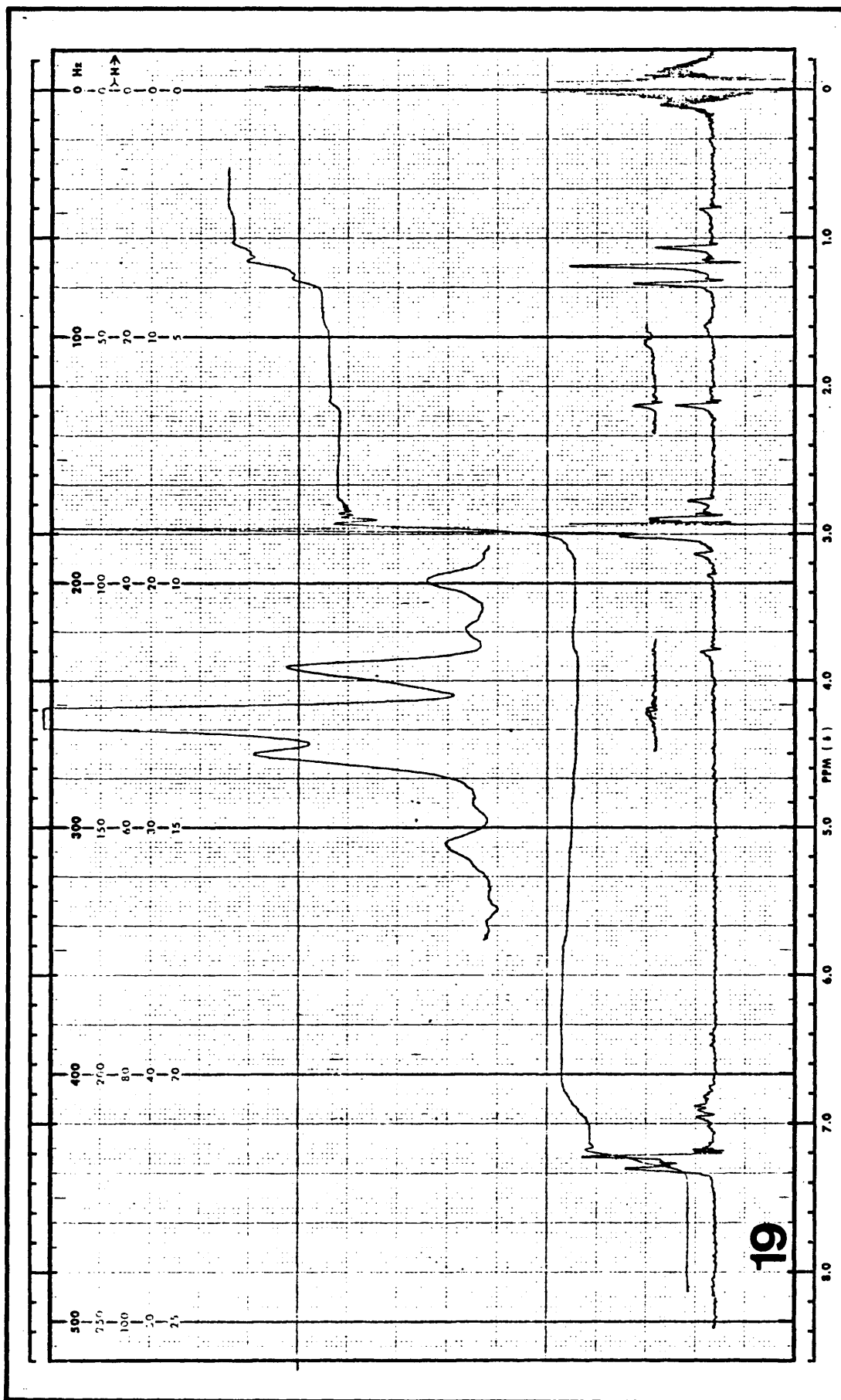


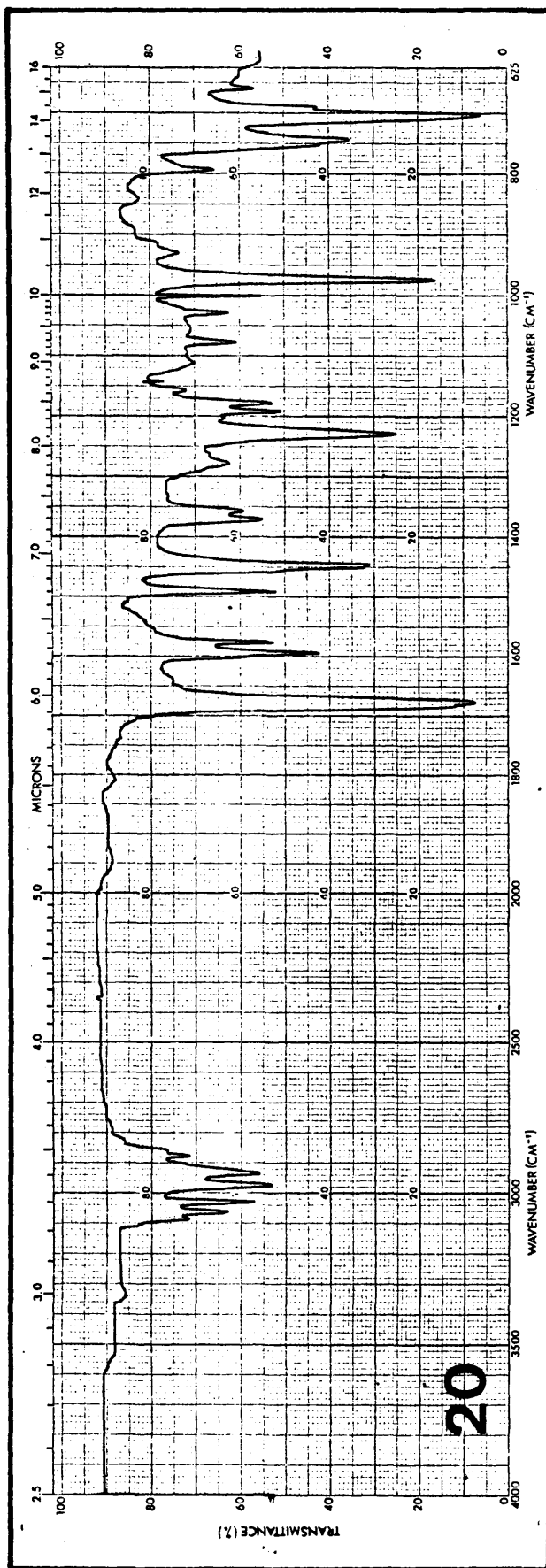


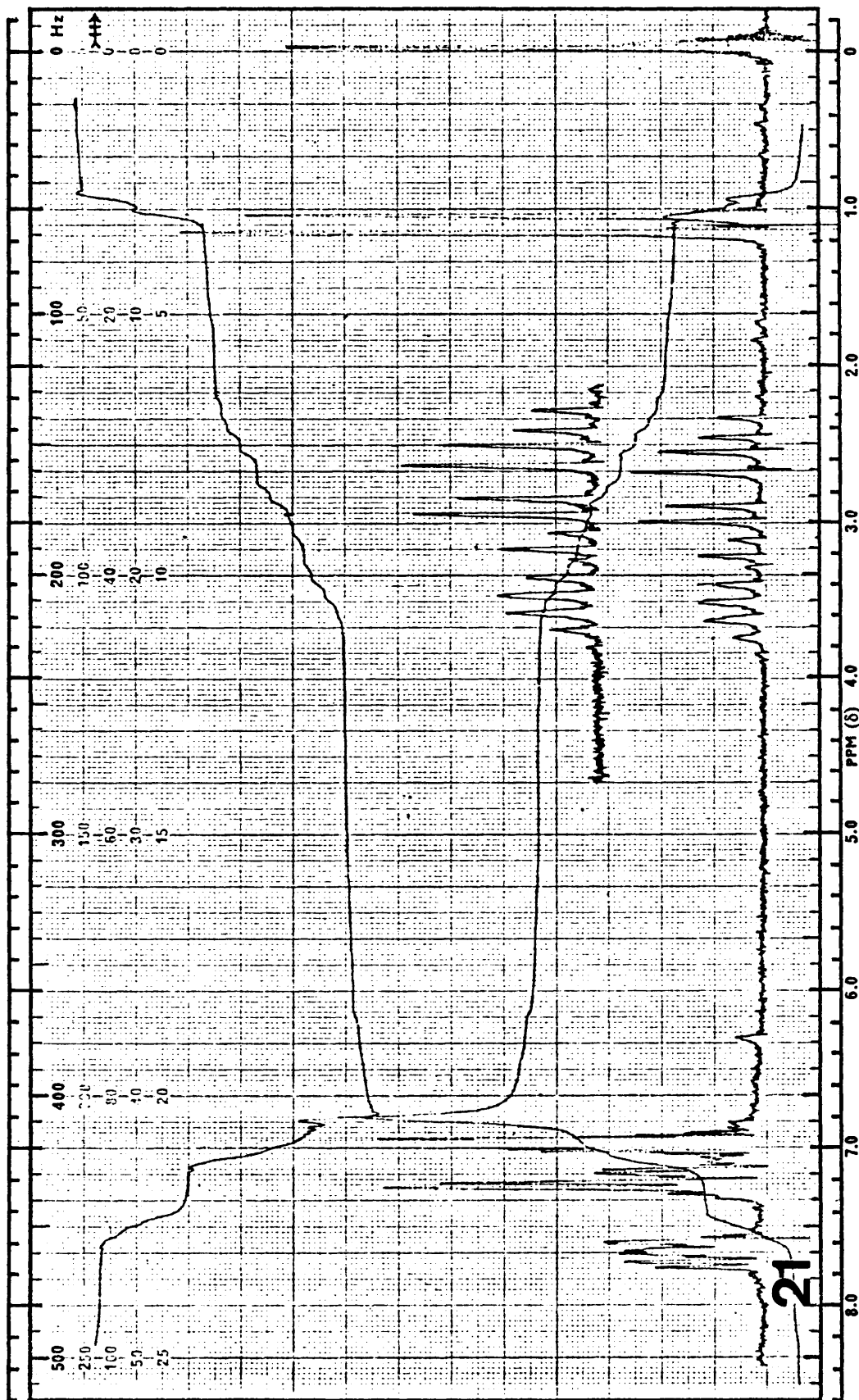


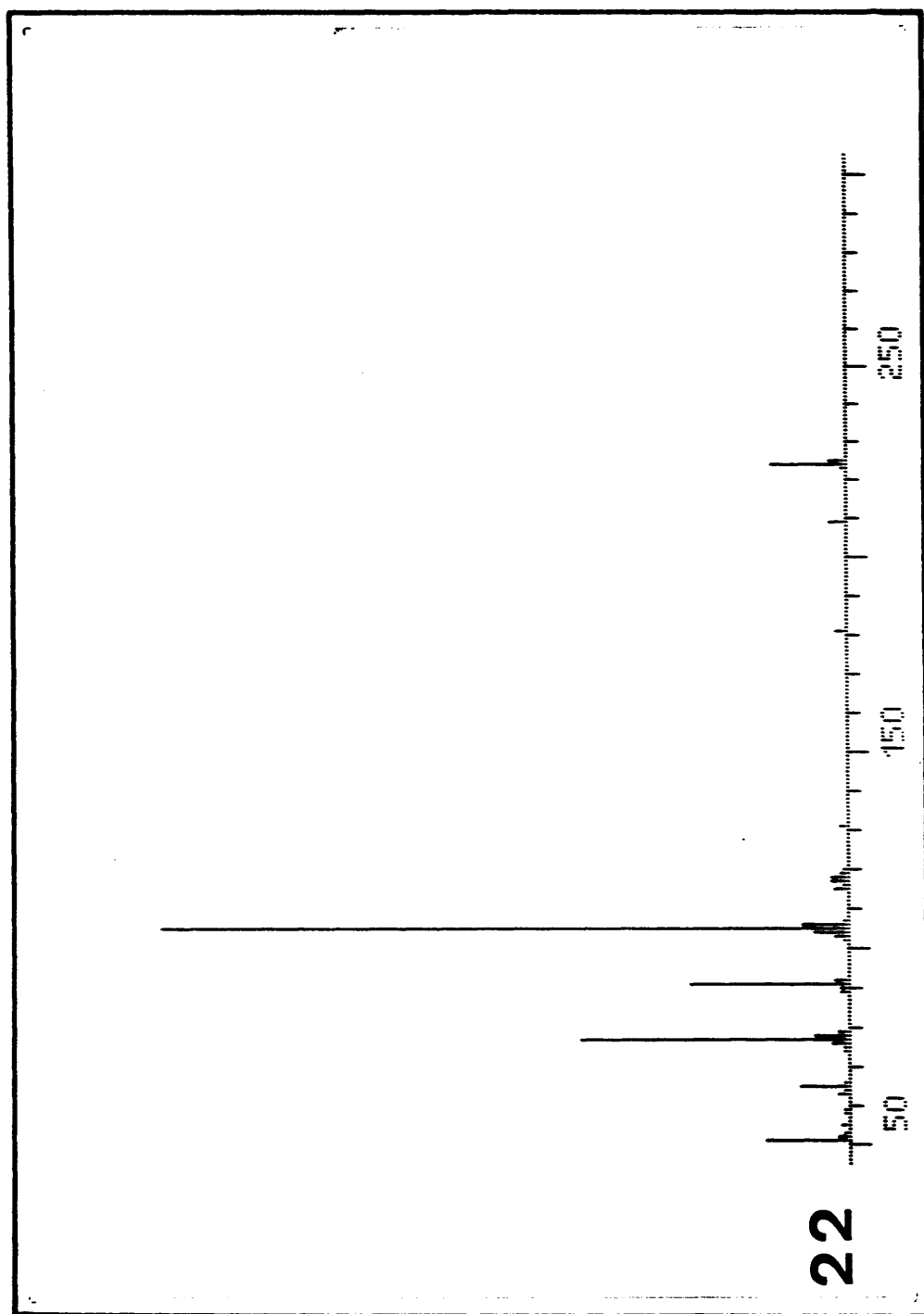


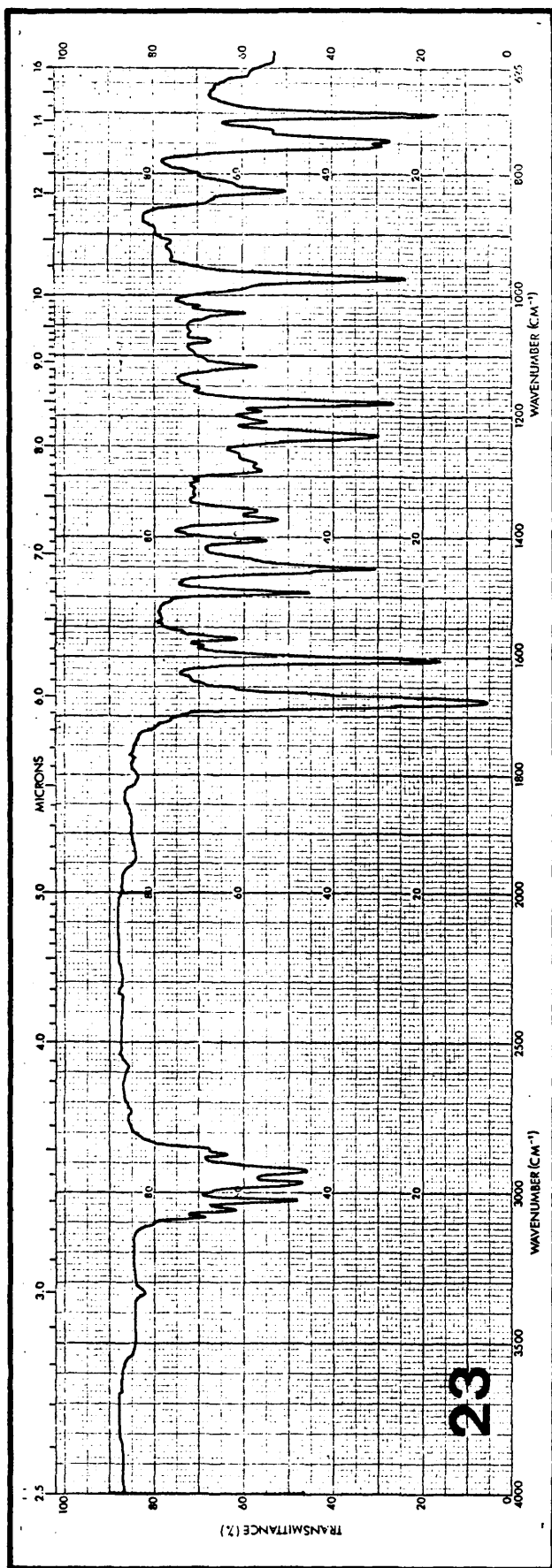


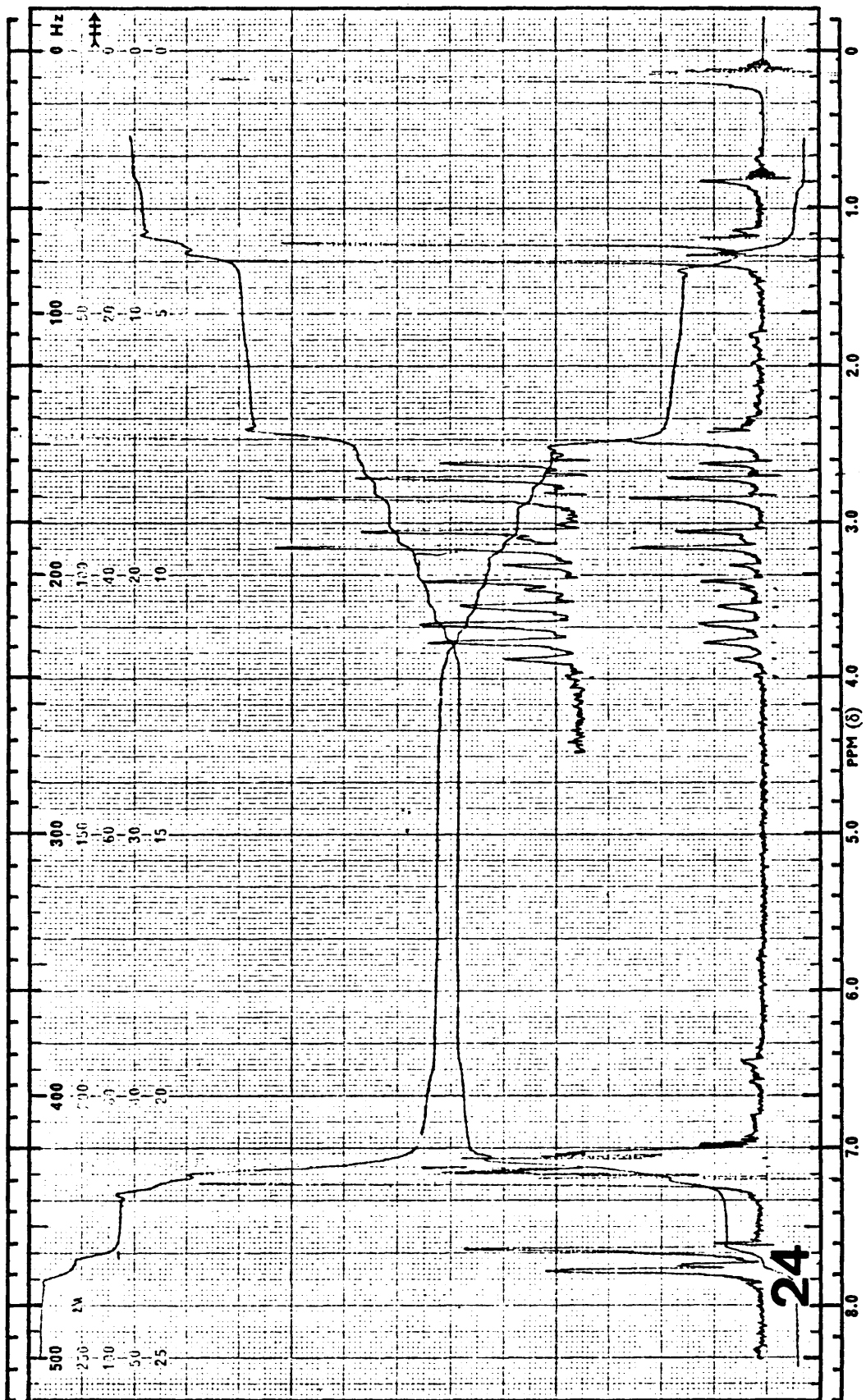


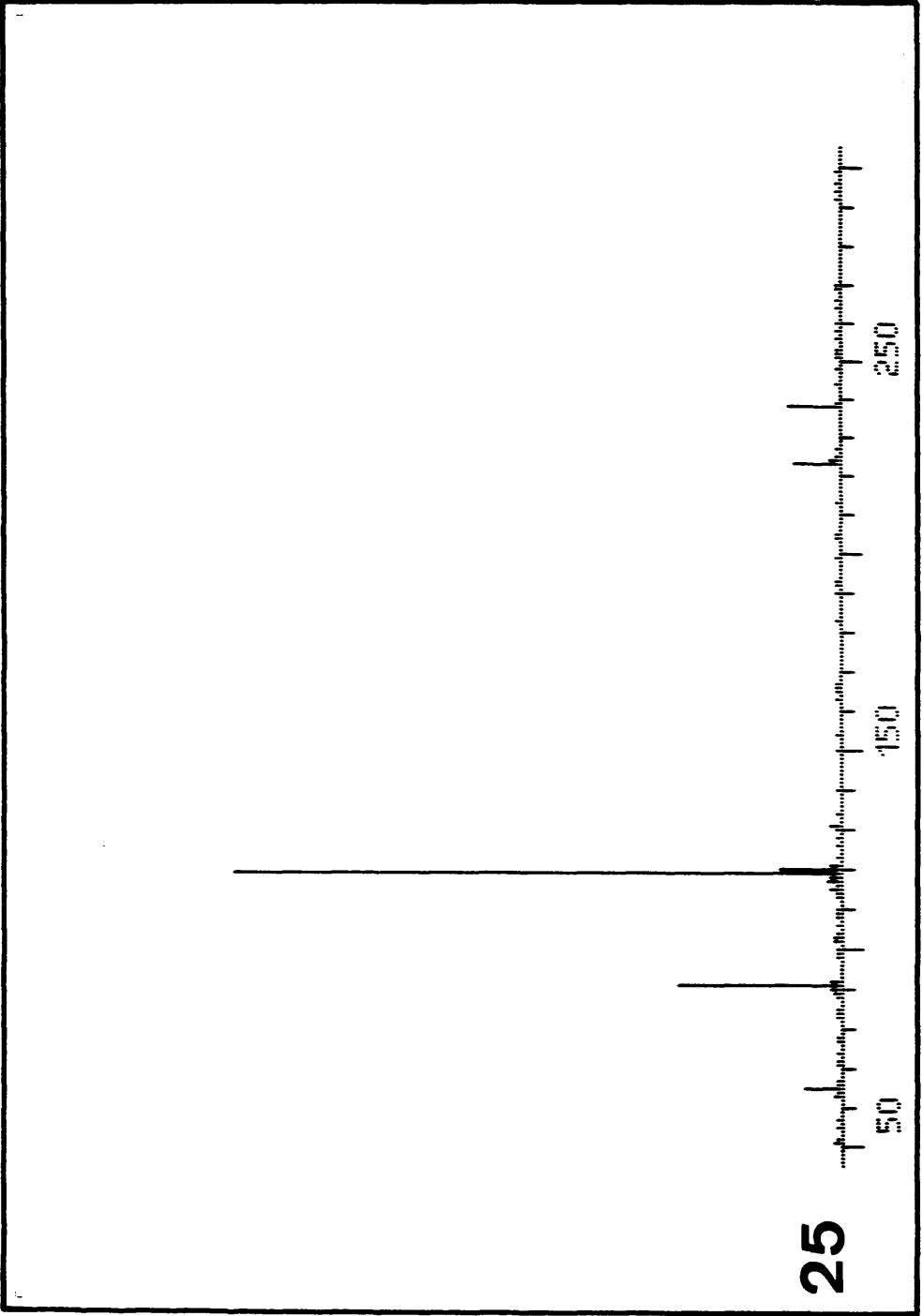


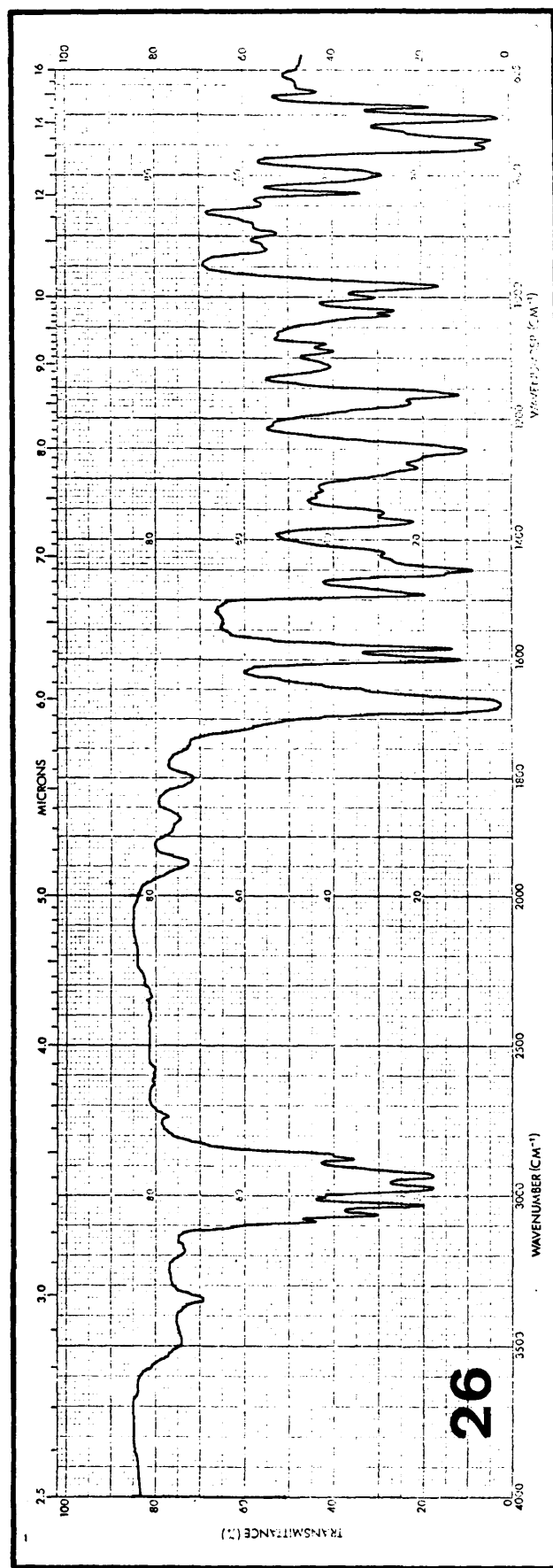




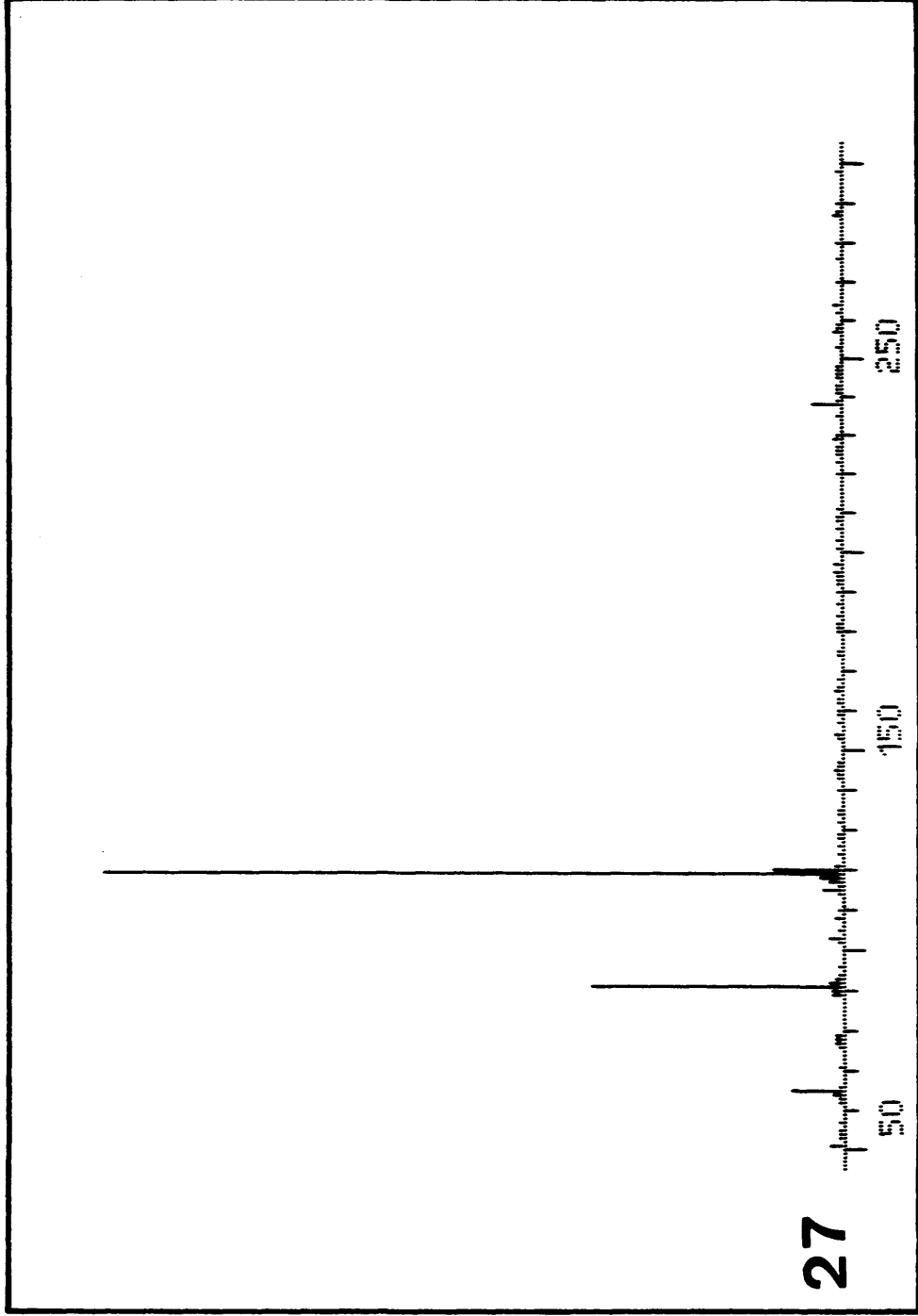


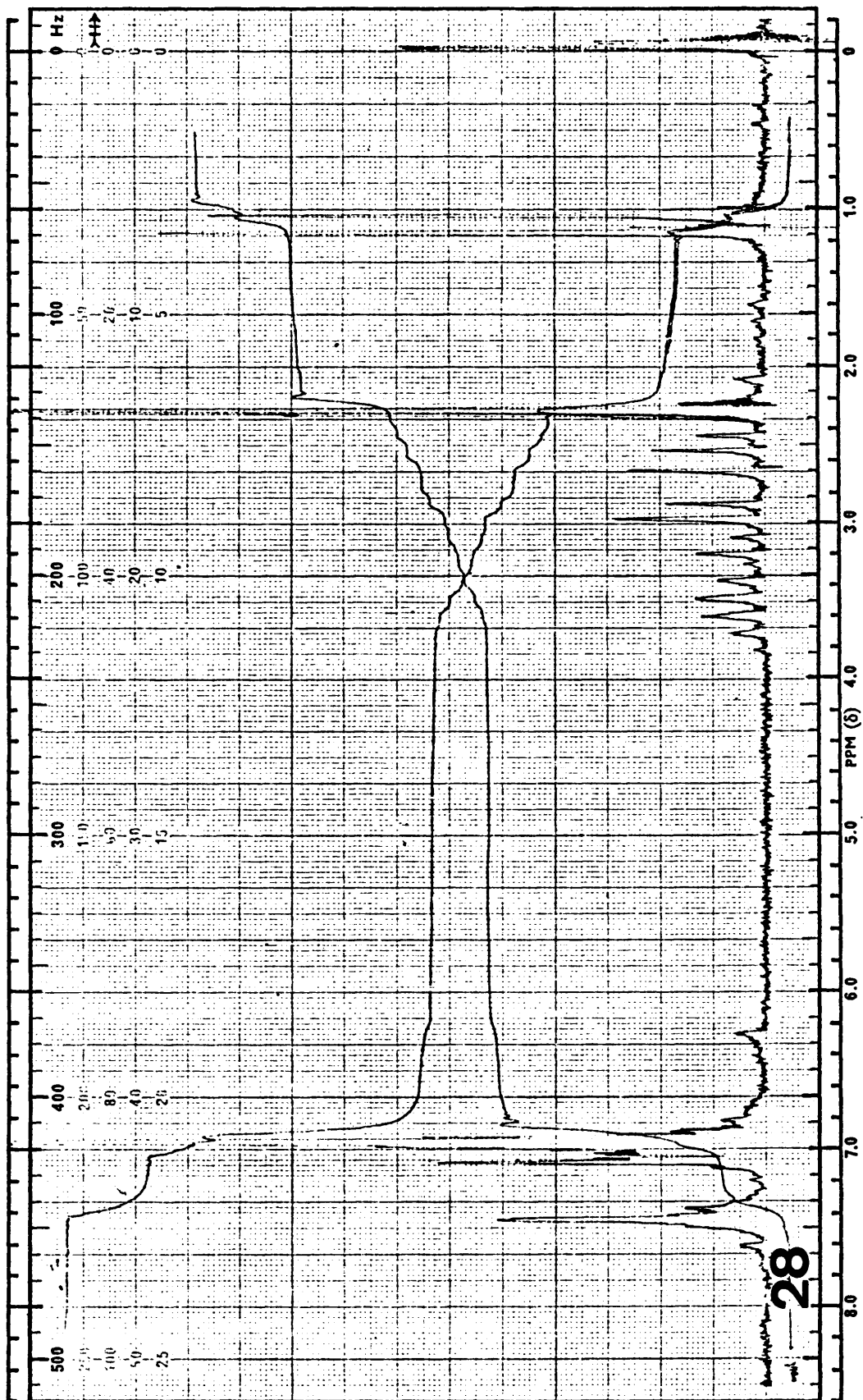




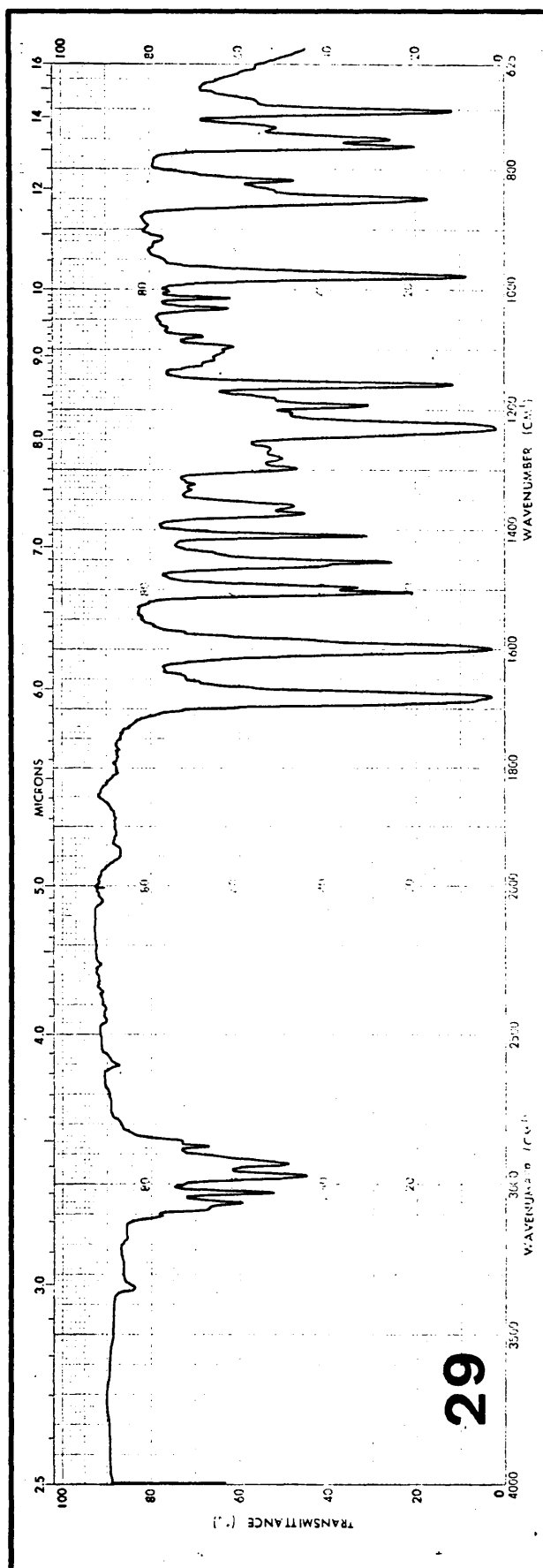


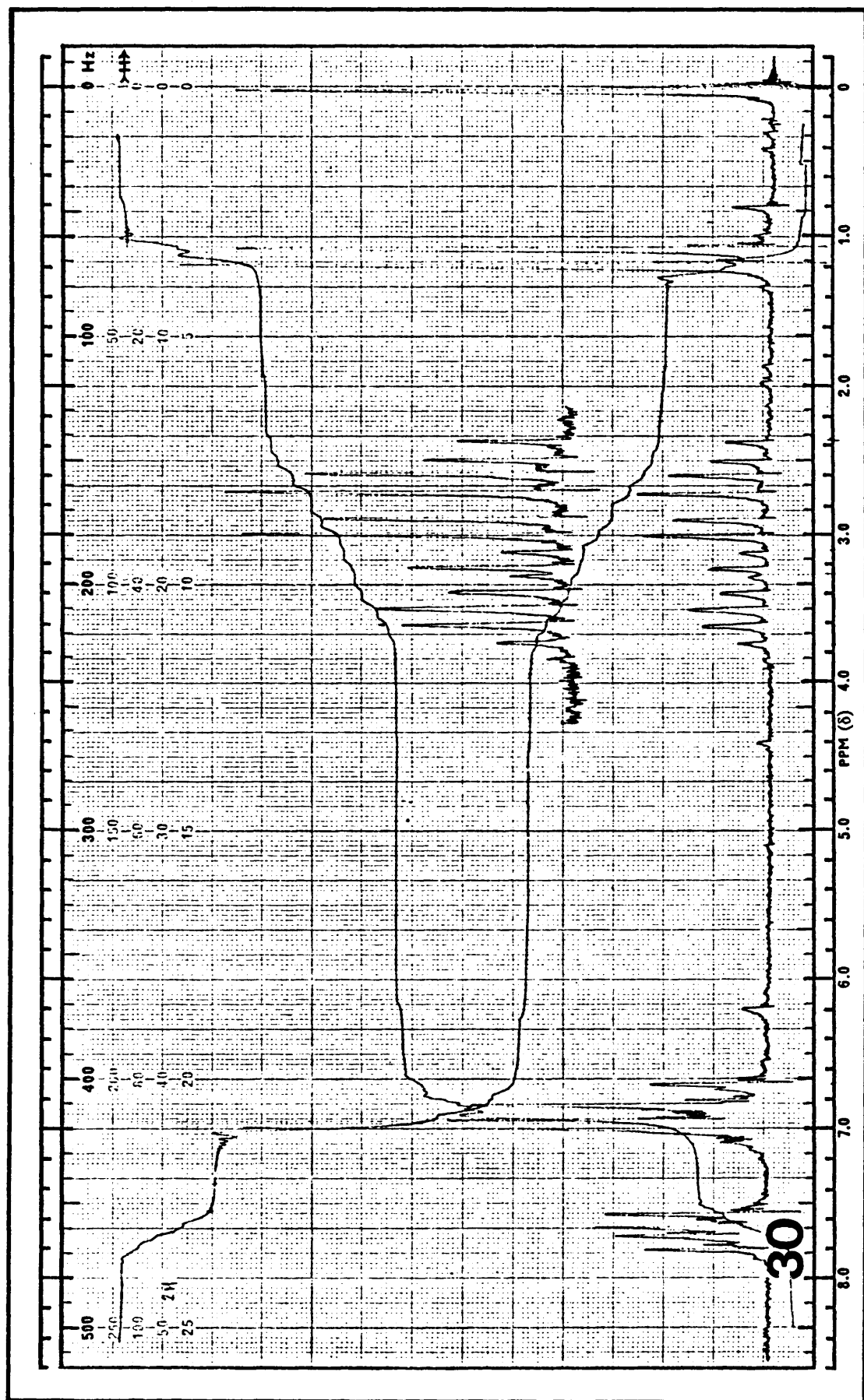
27



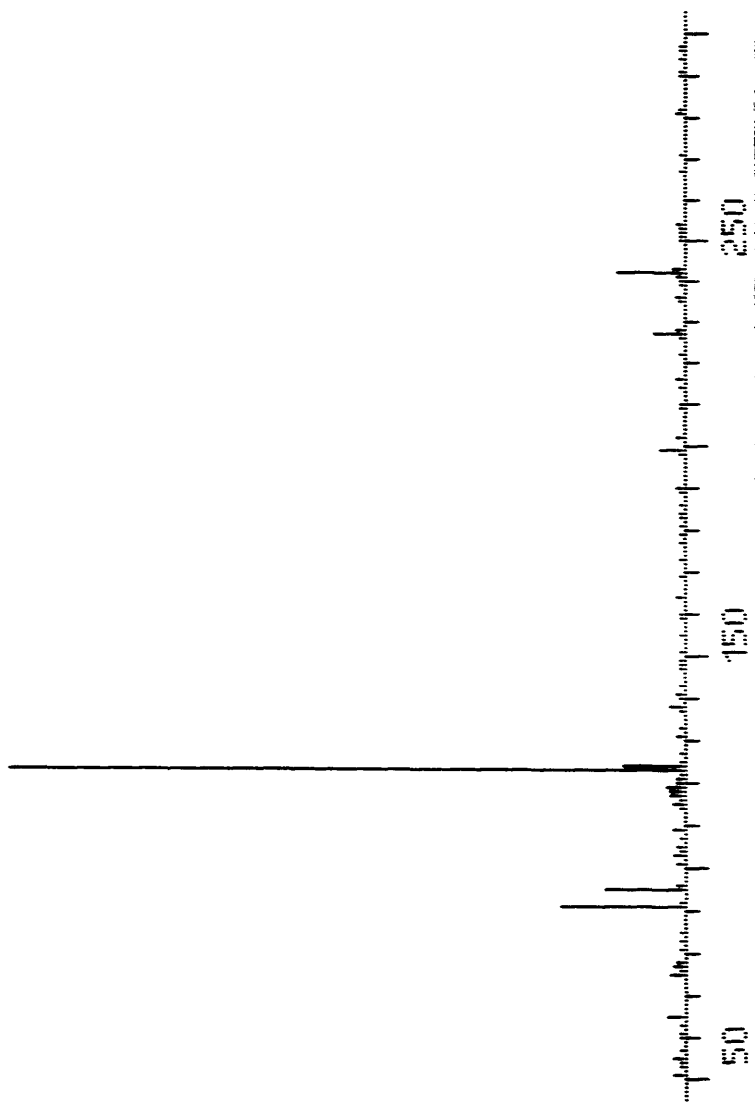


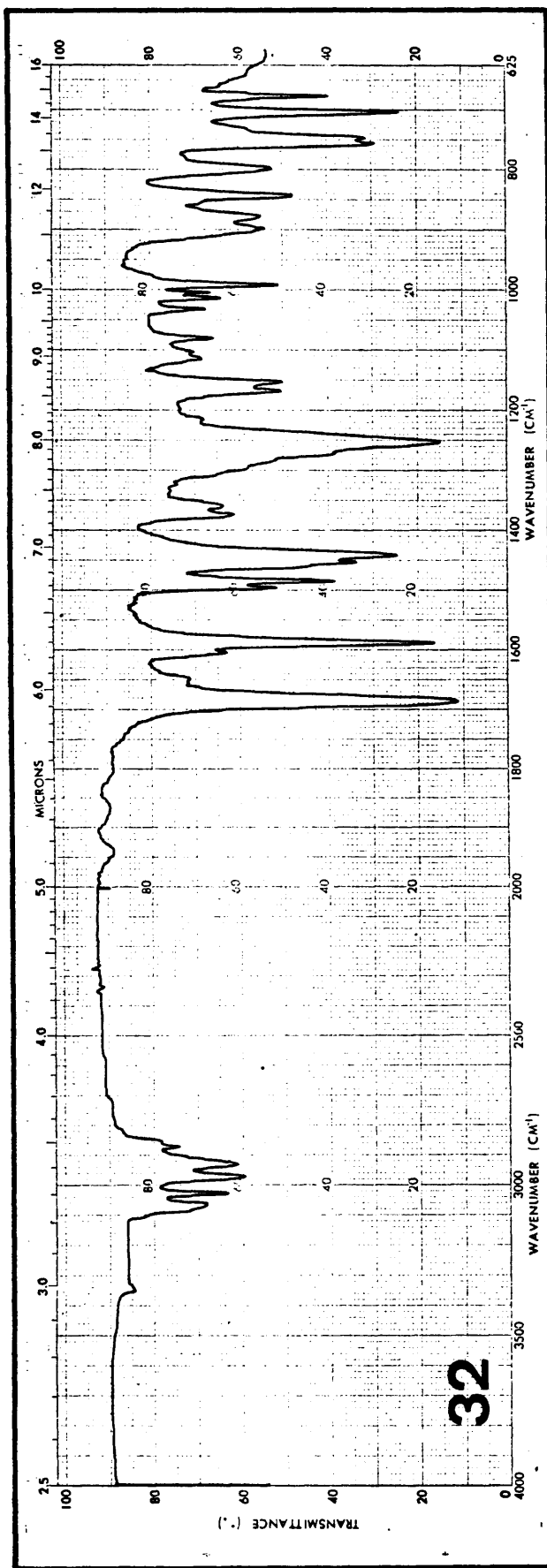
28

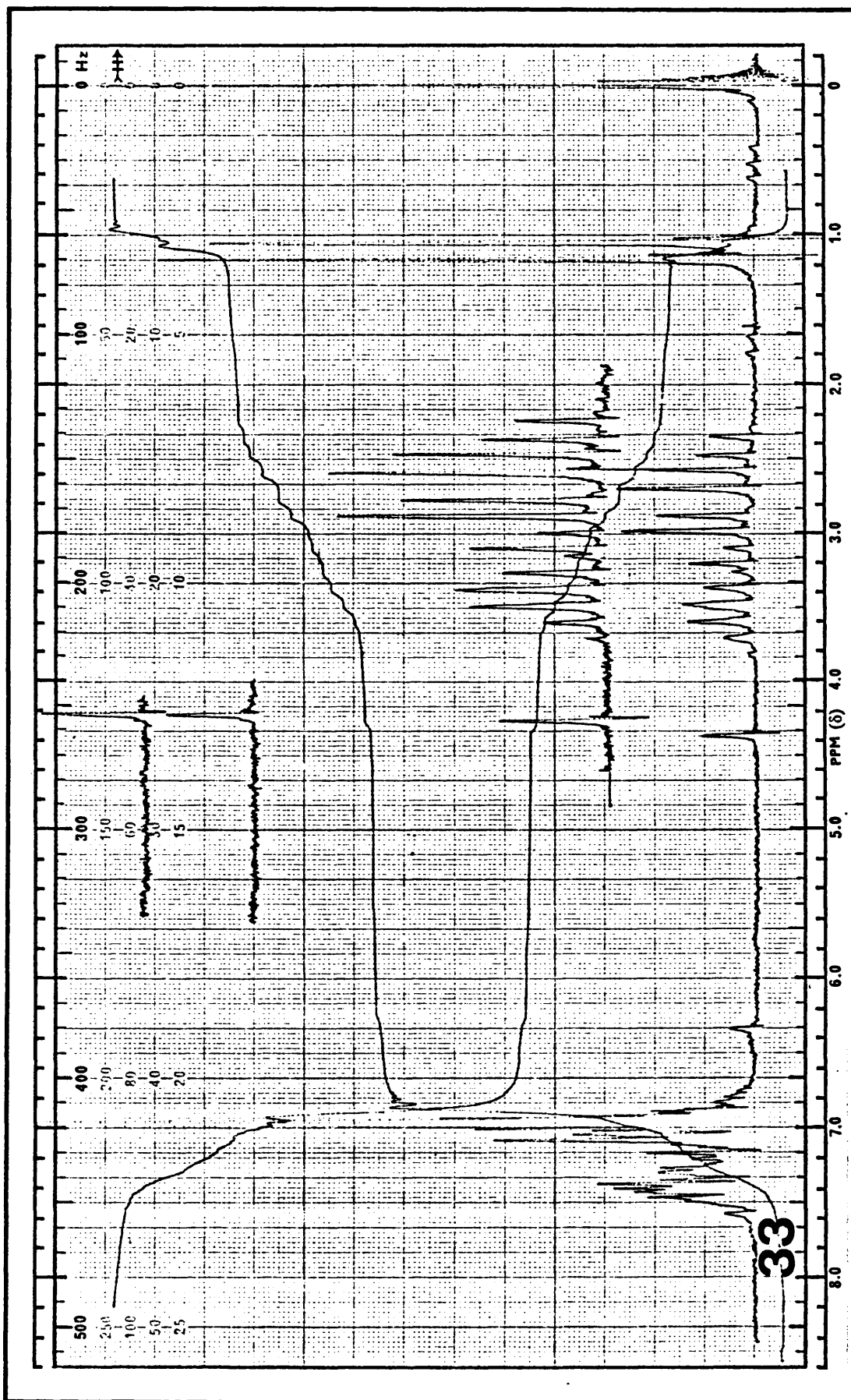


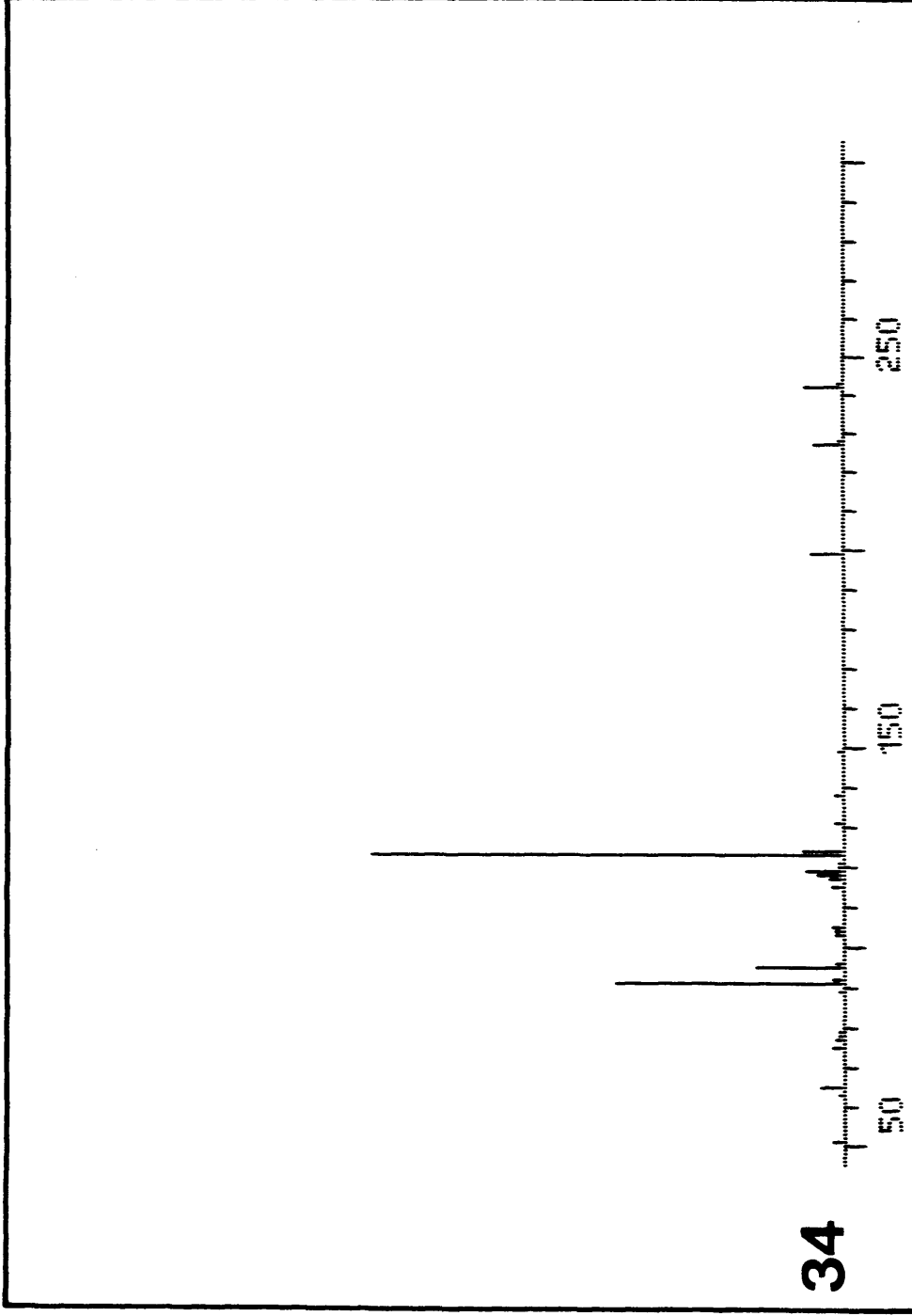


31

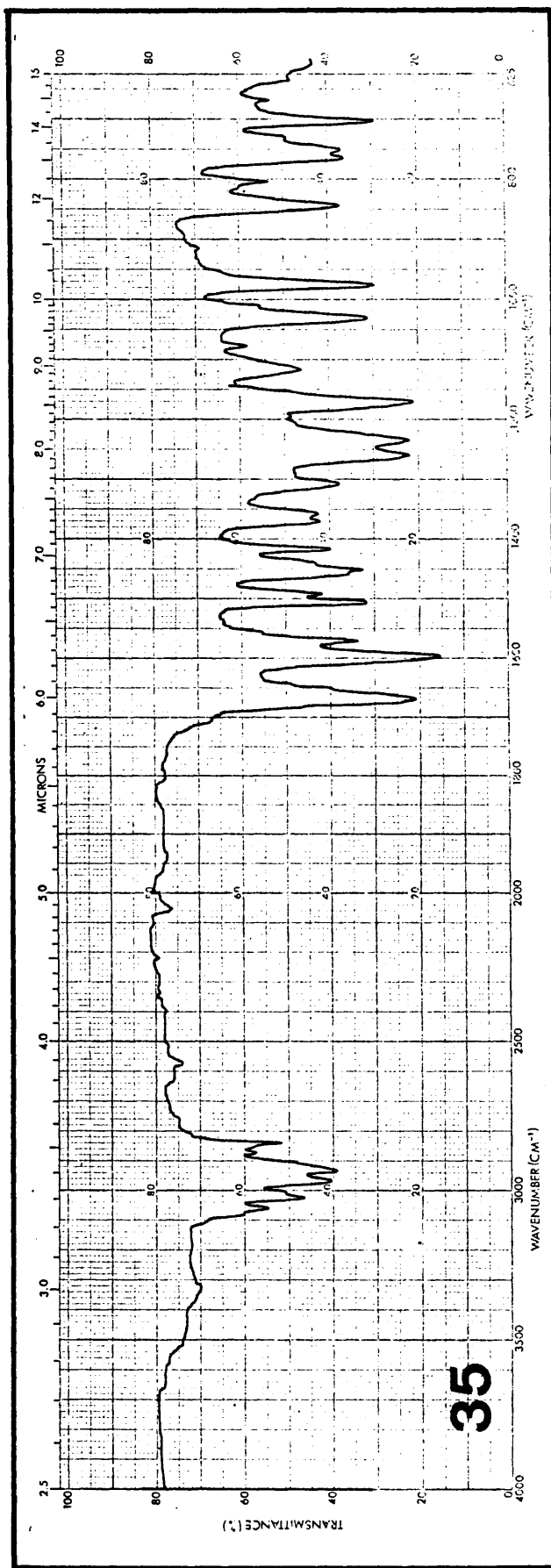


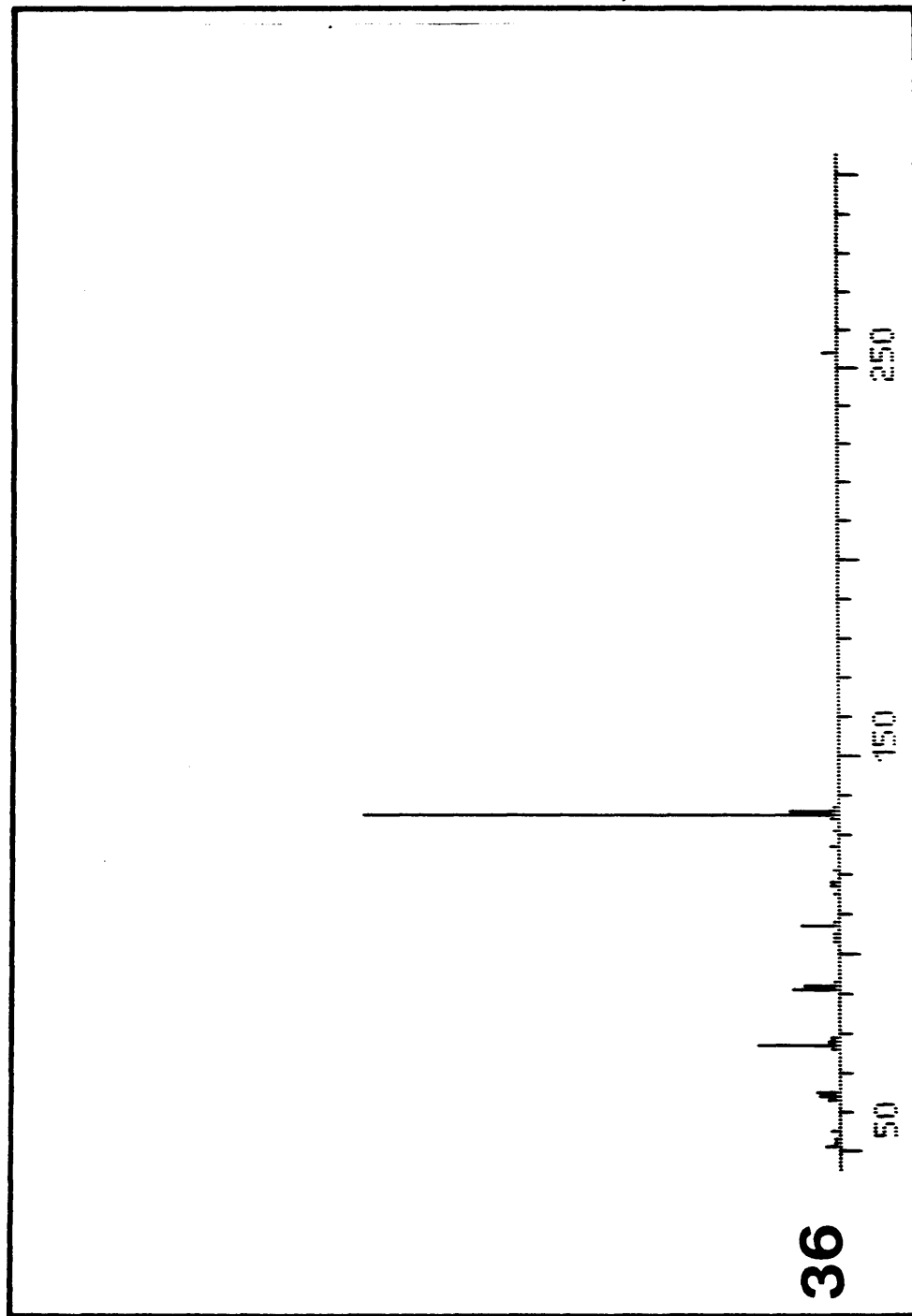


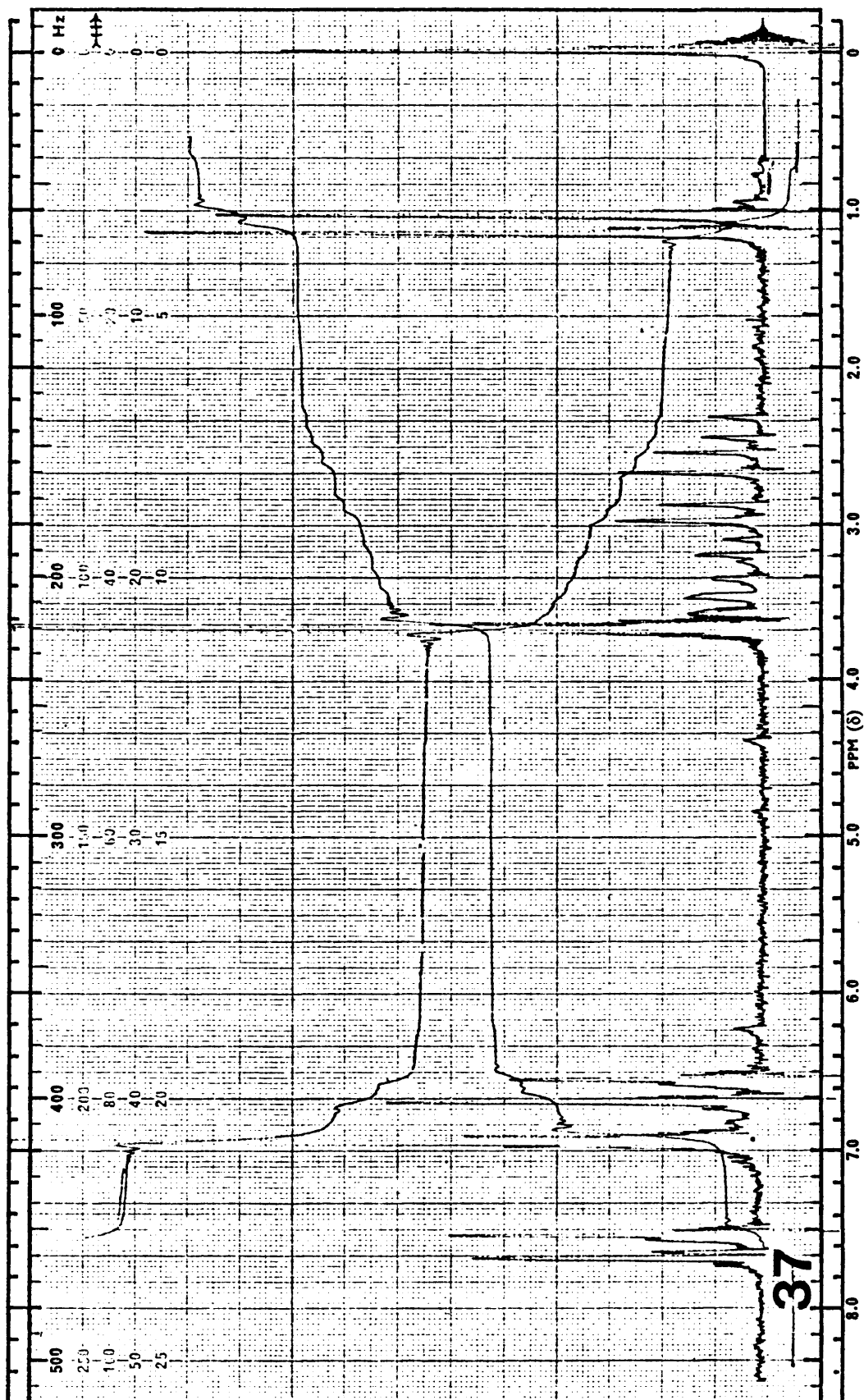


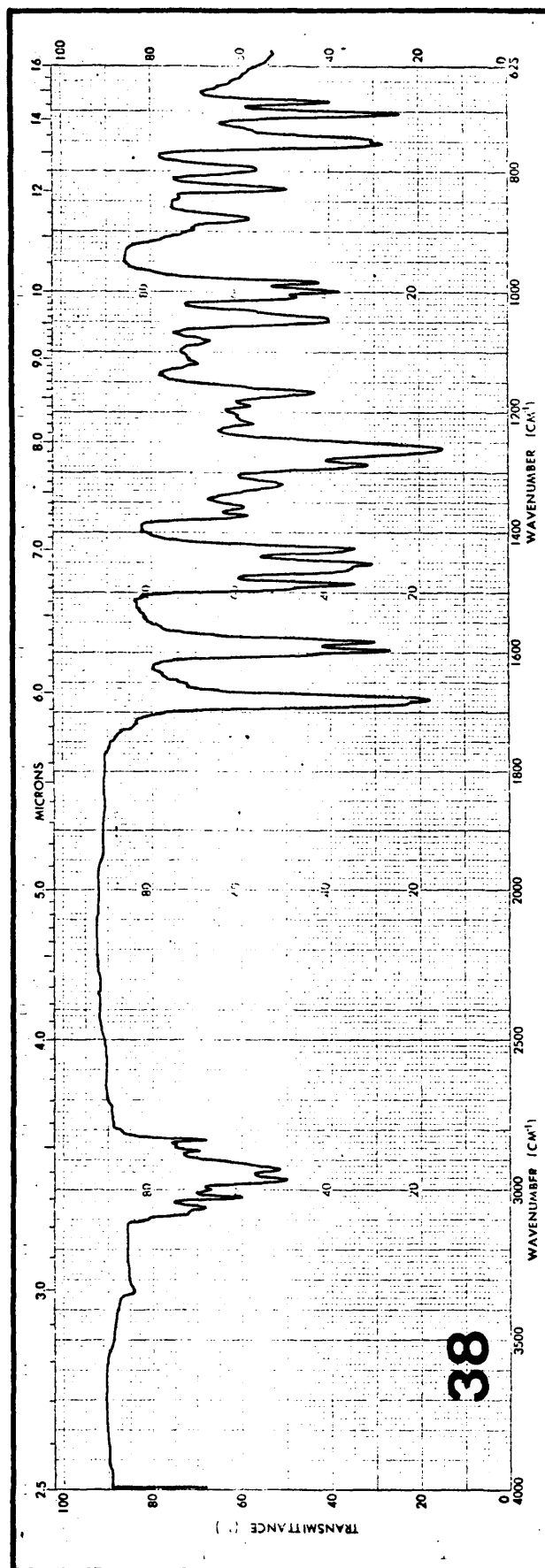


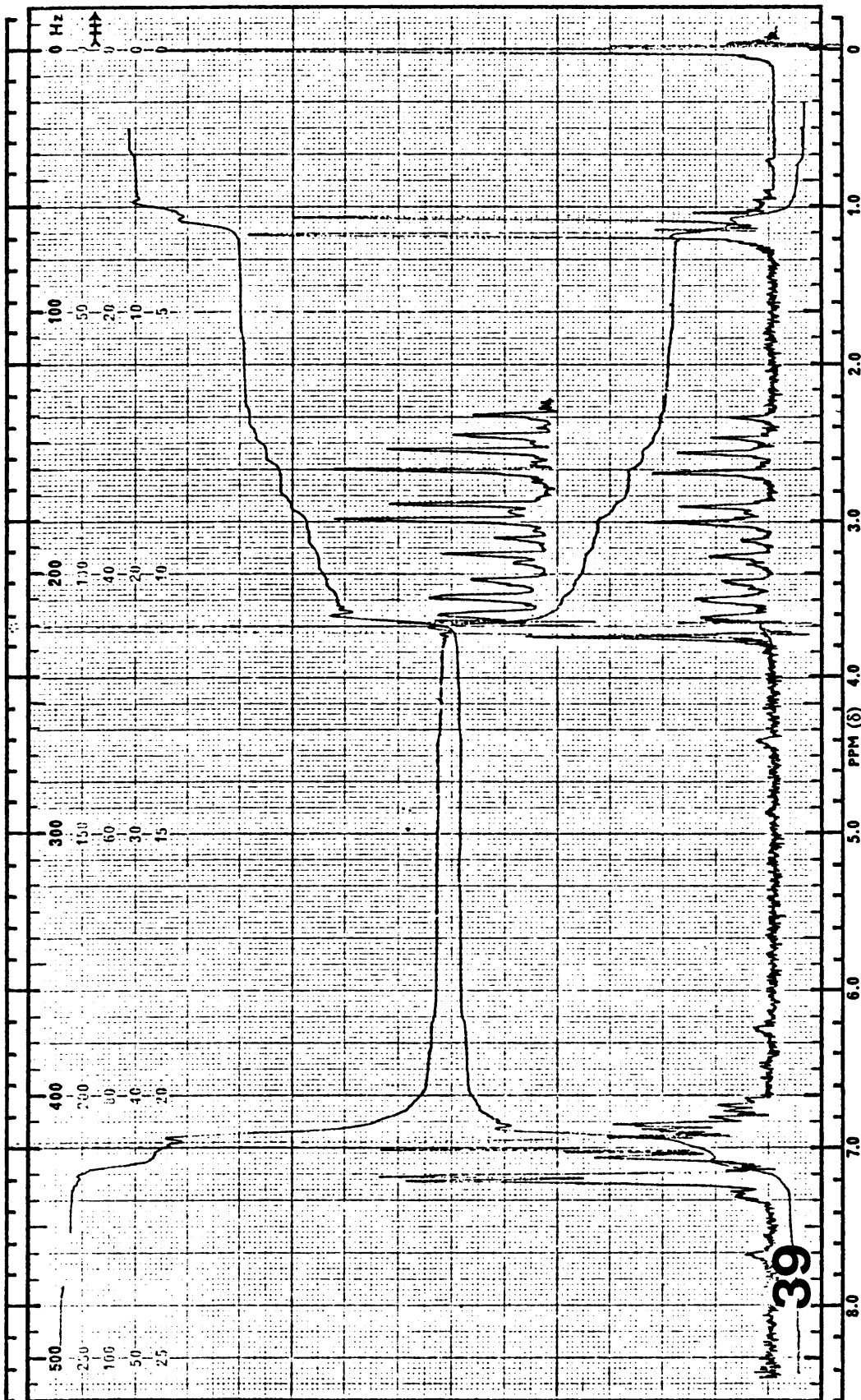
34

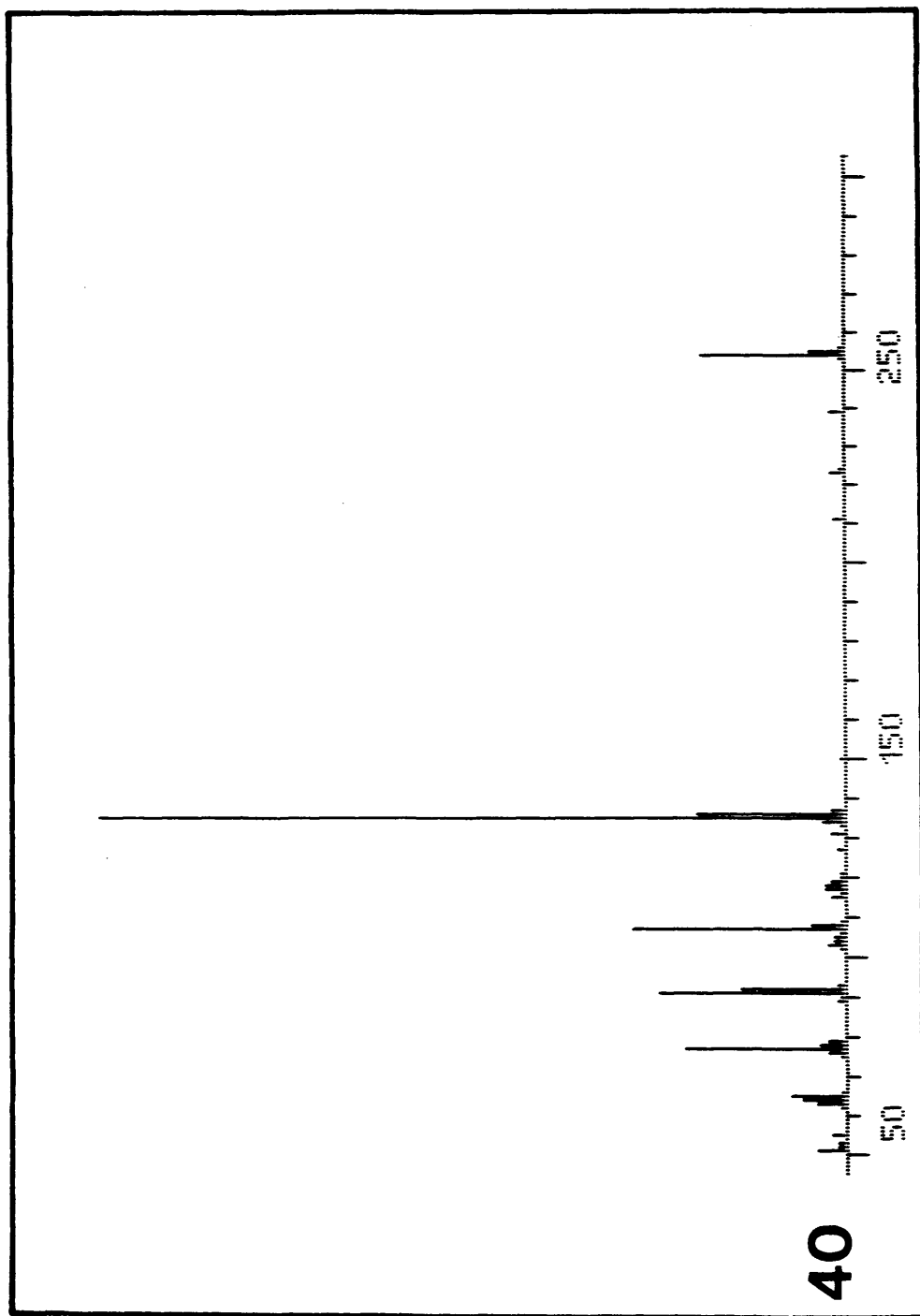


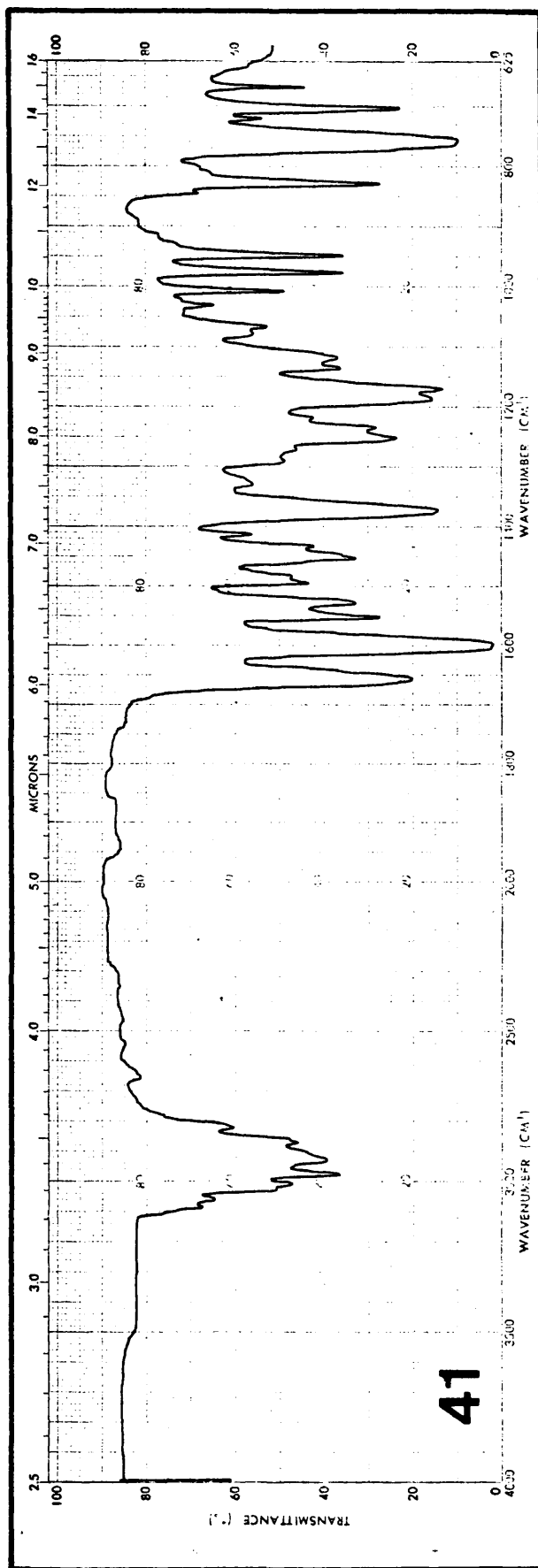




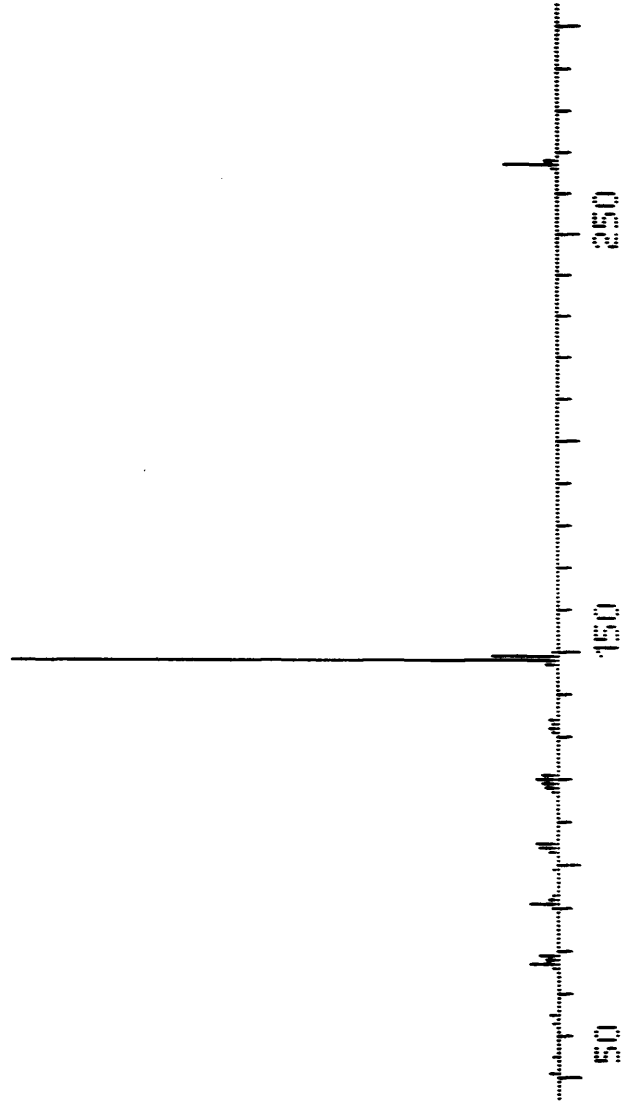


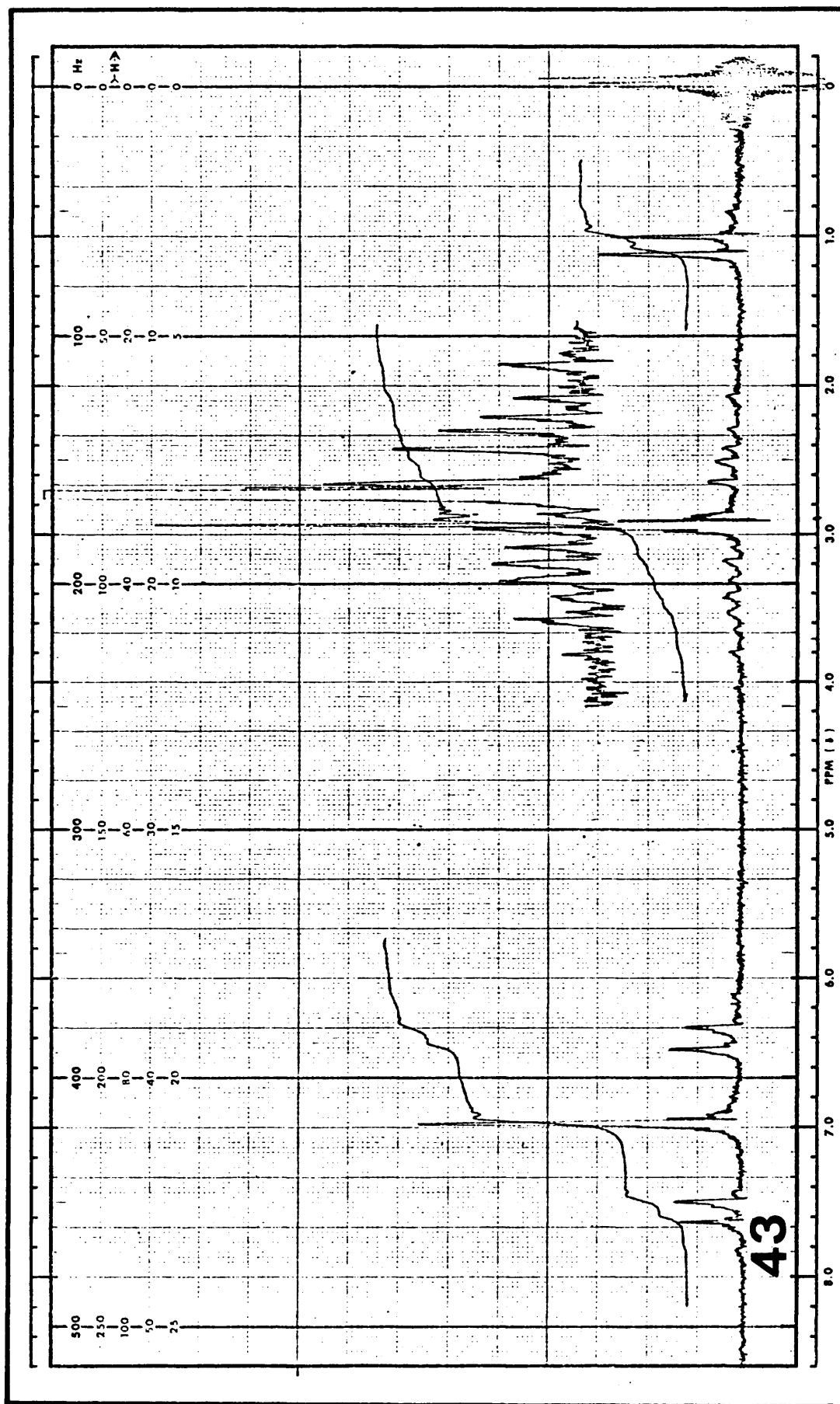


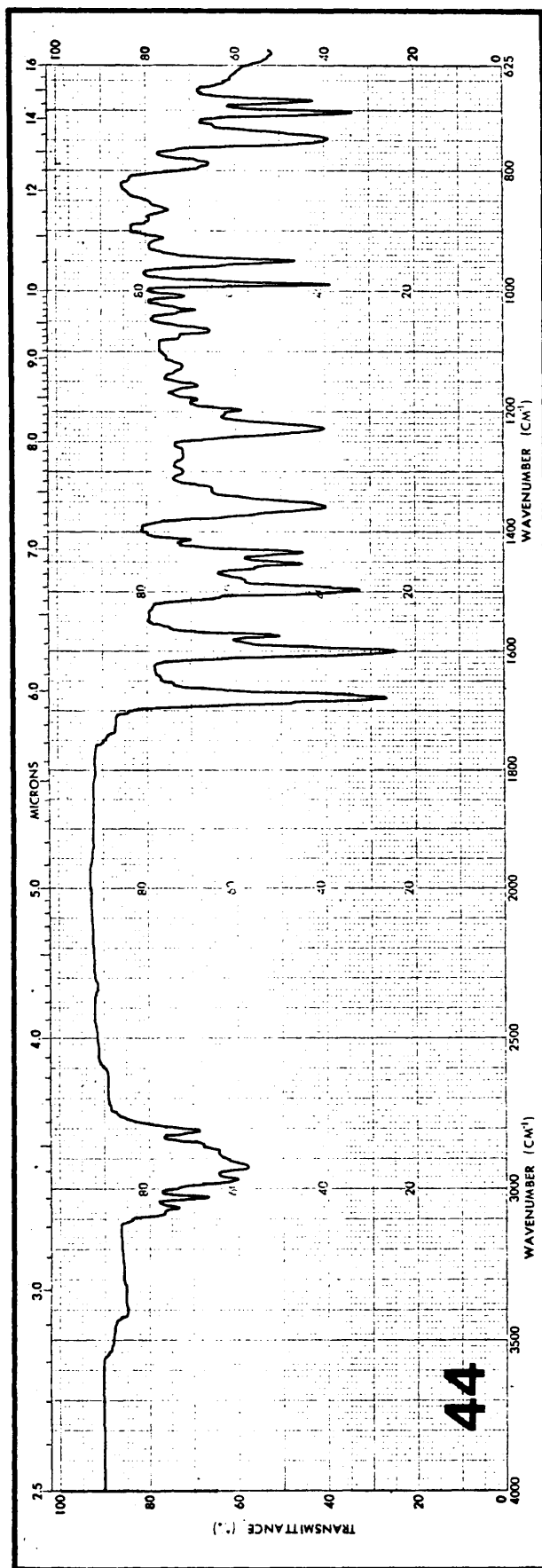




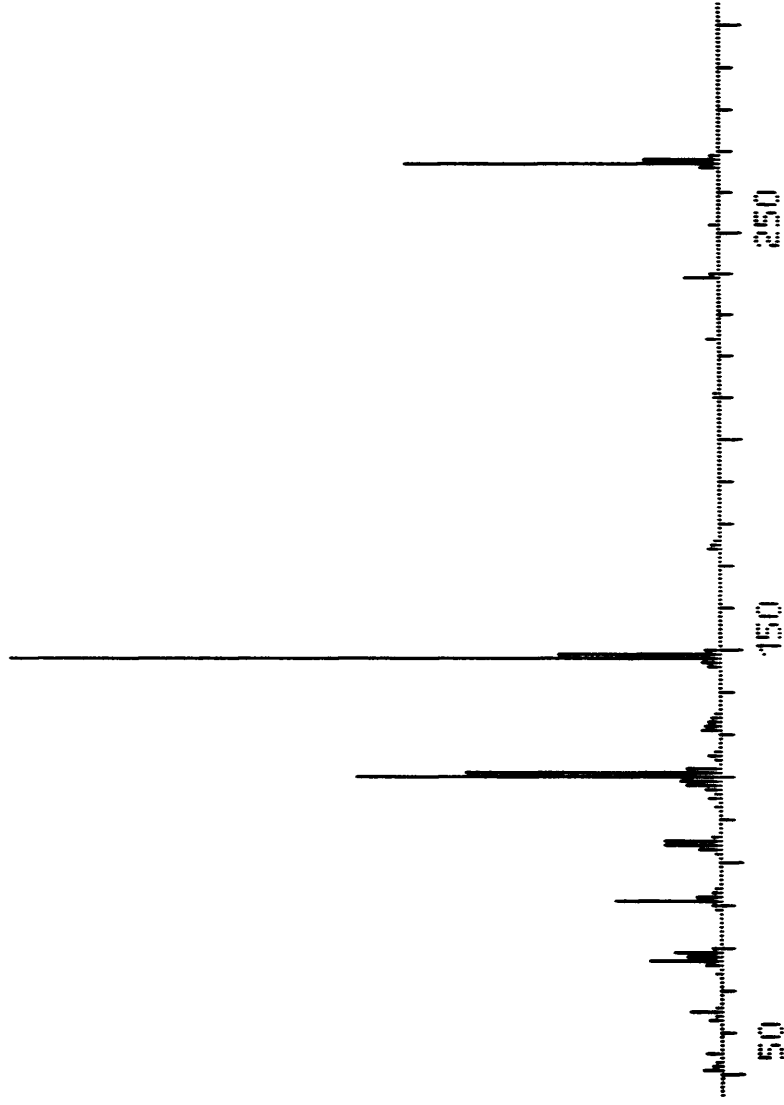
42

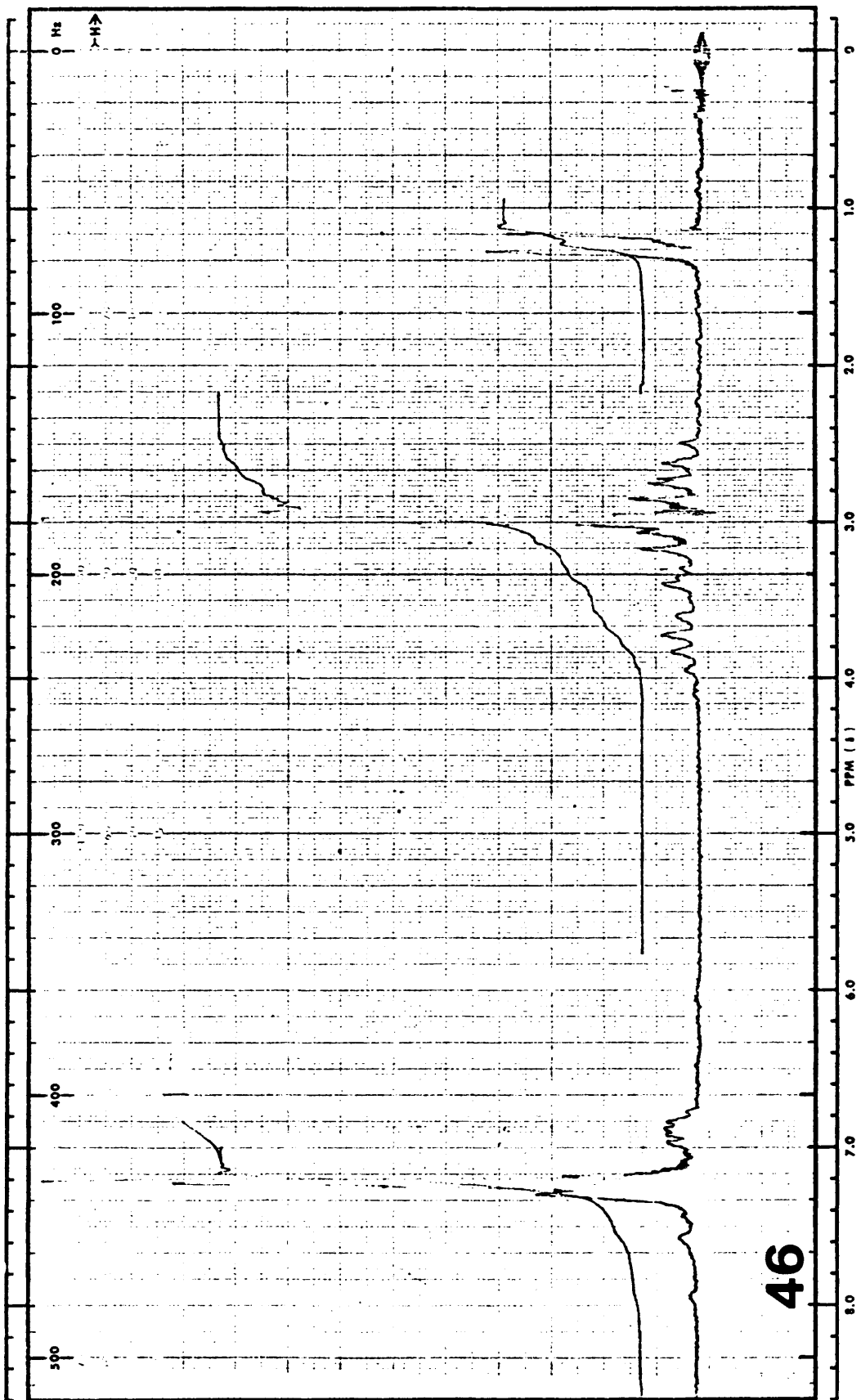


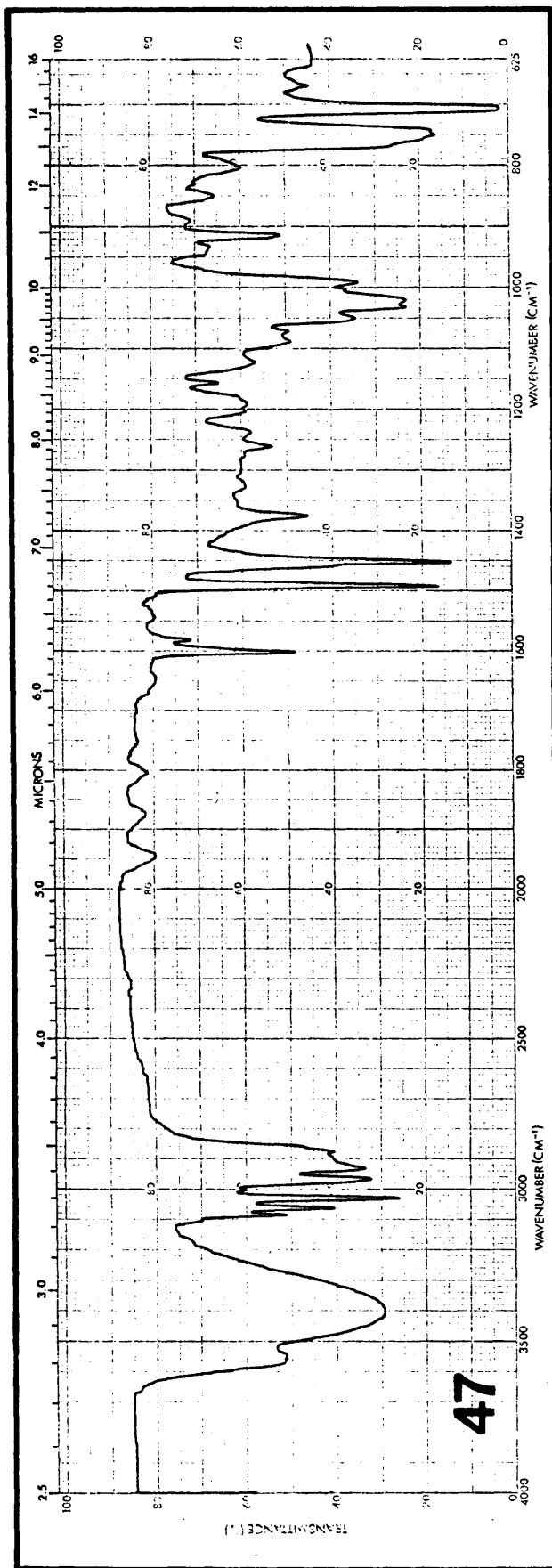


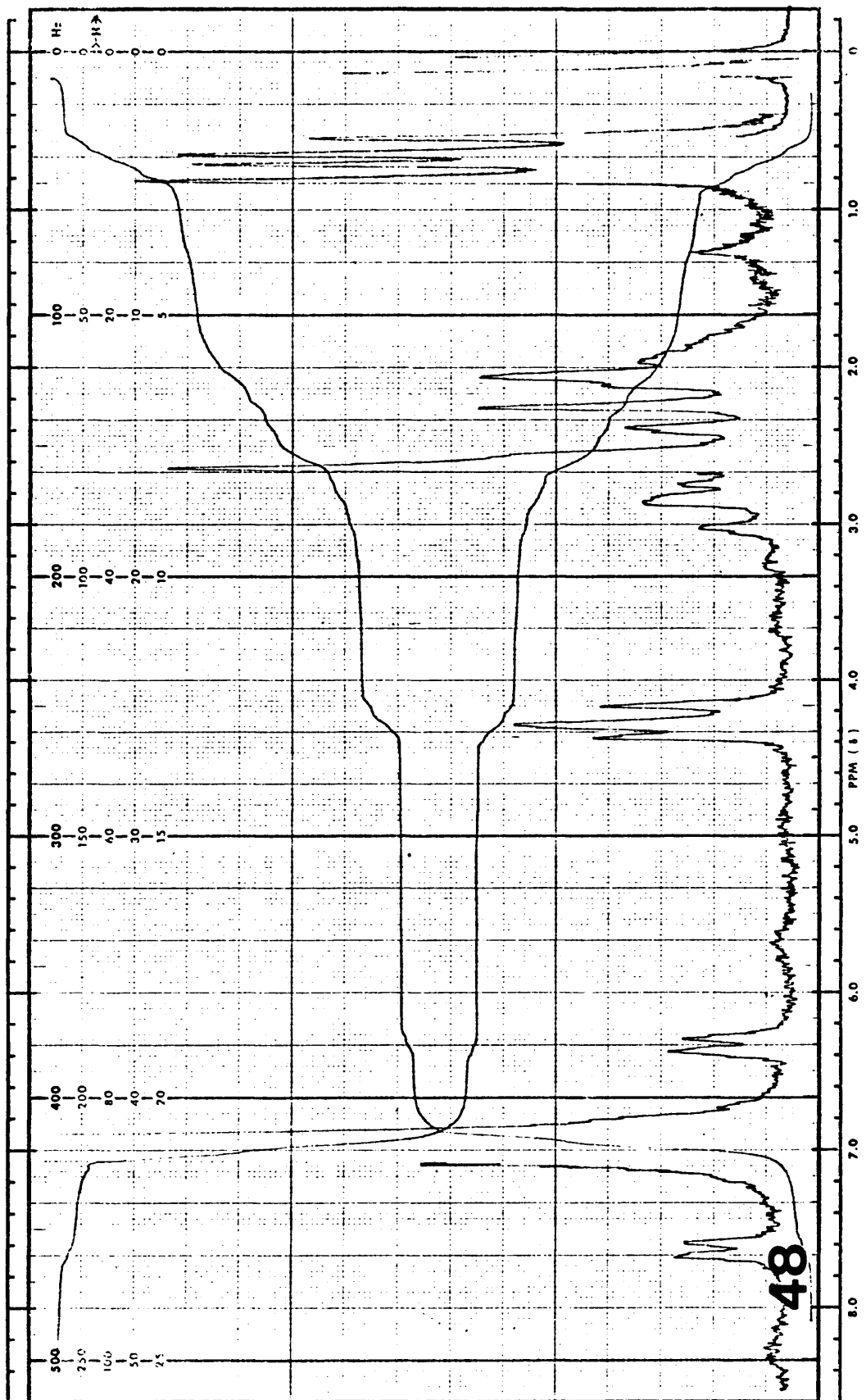


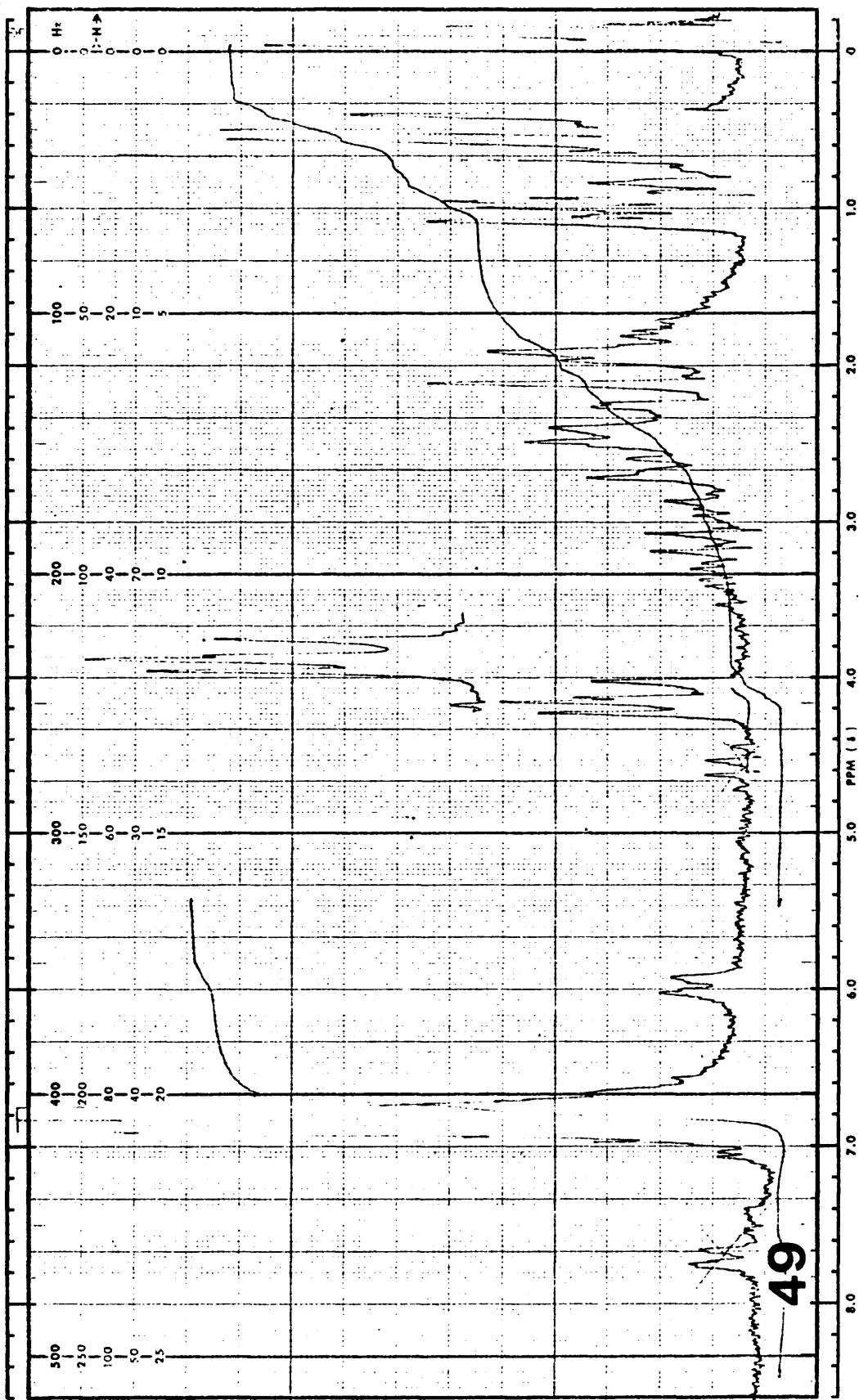
45

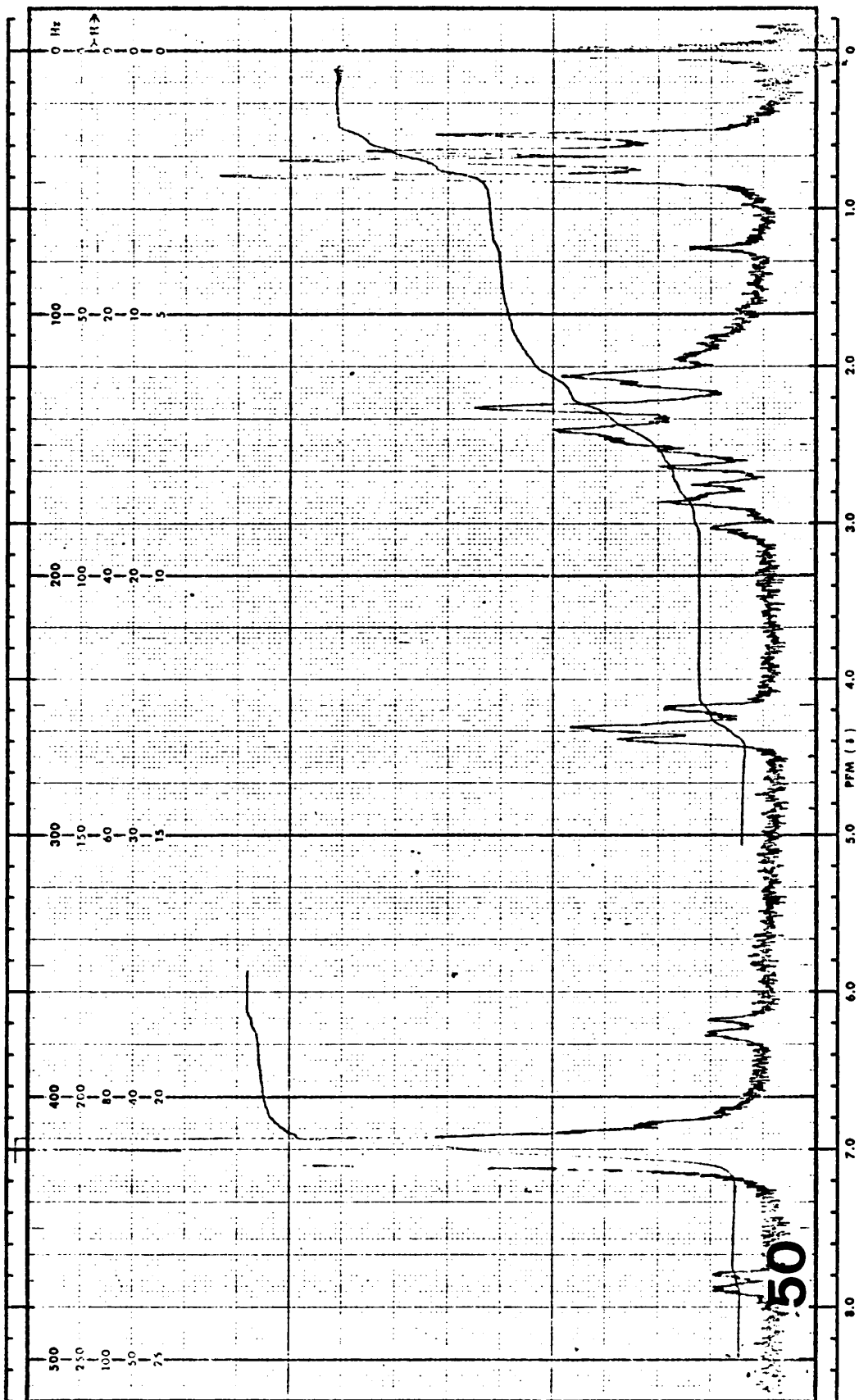


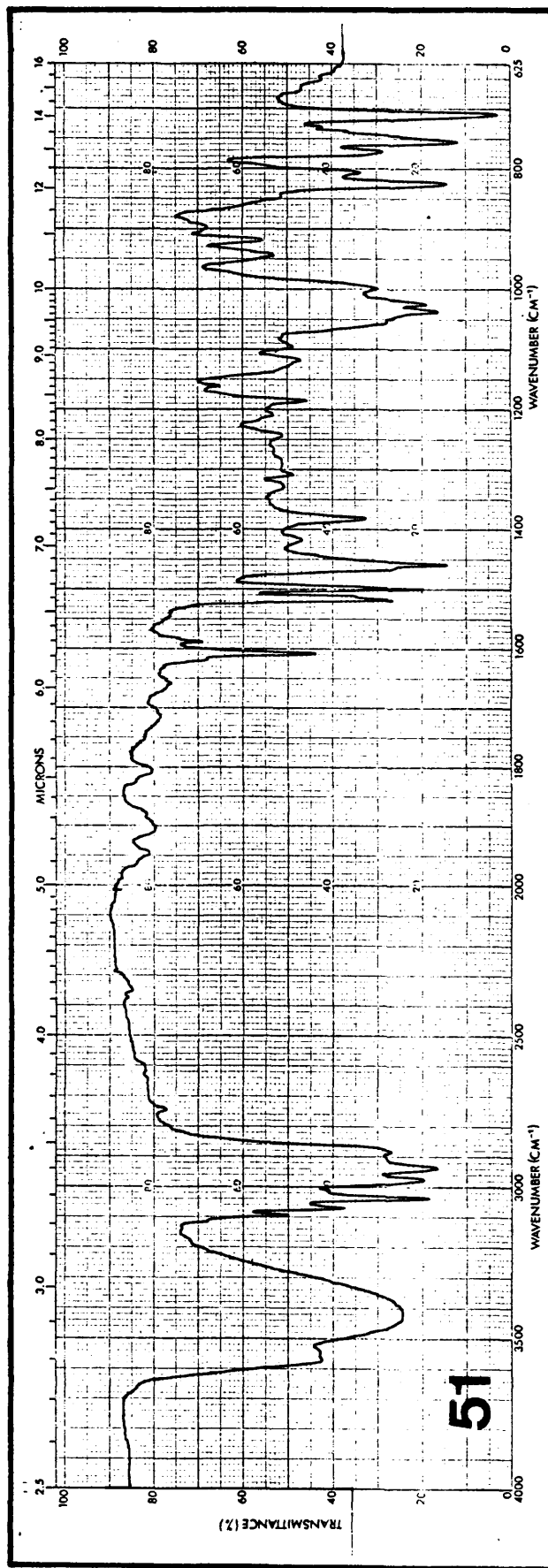


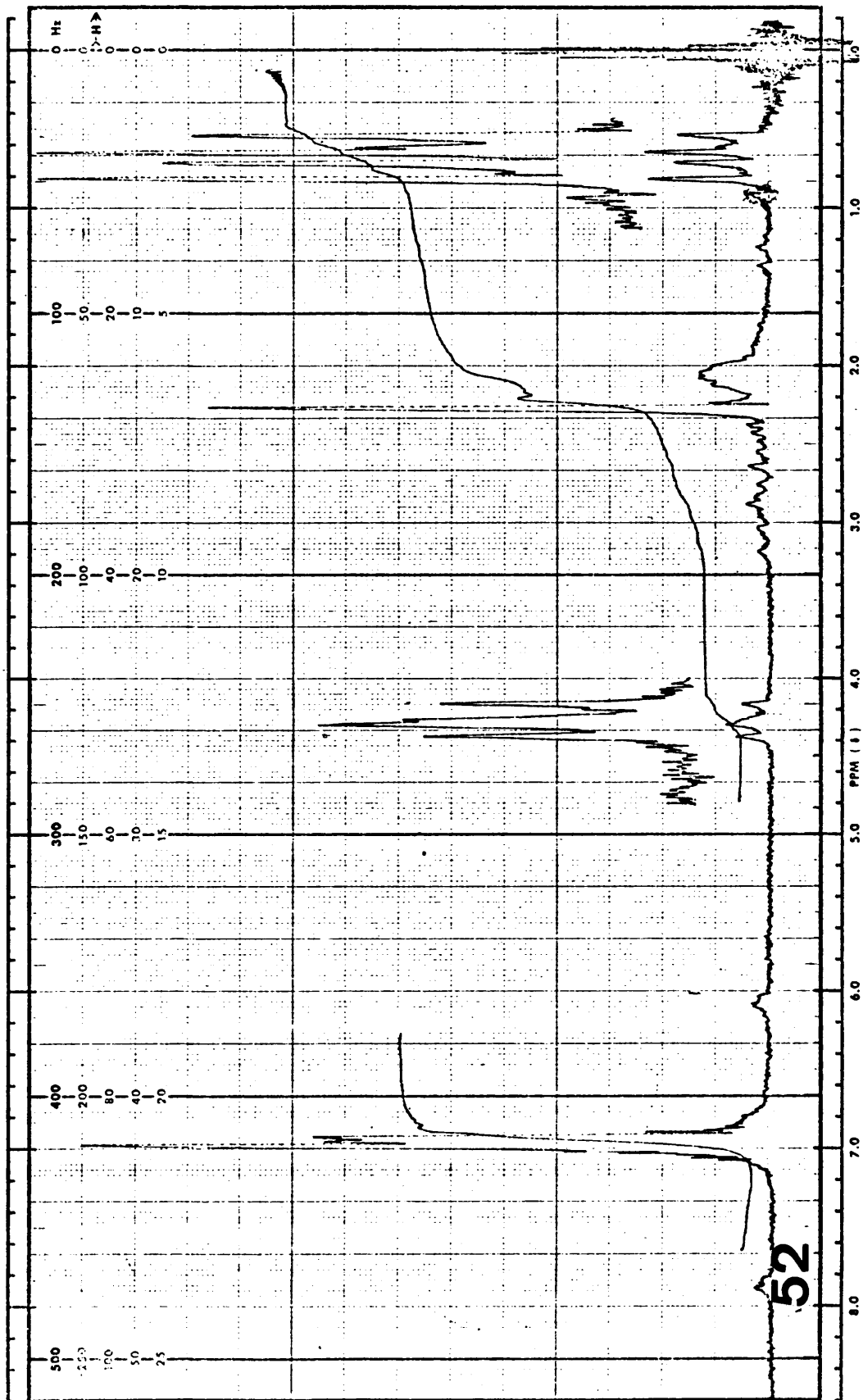


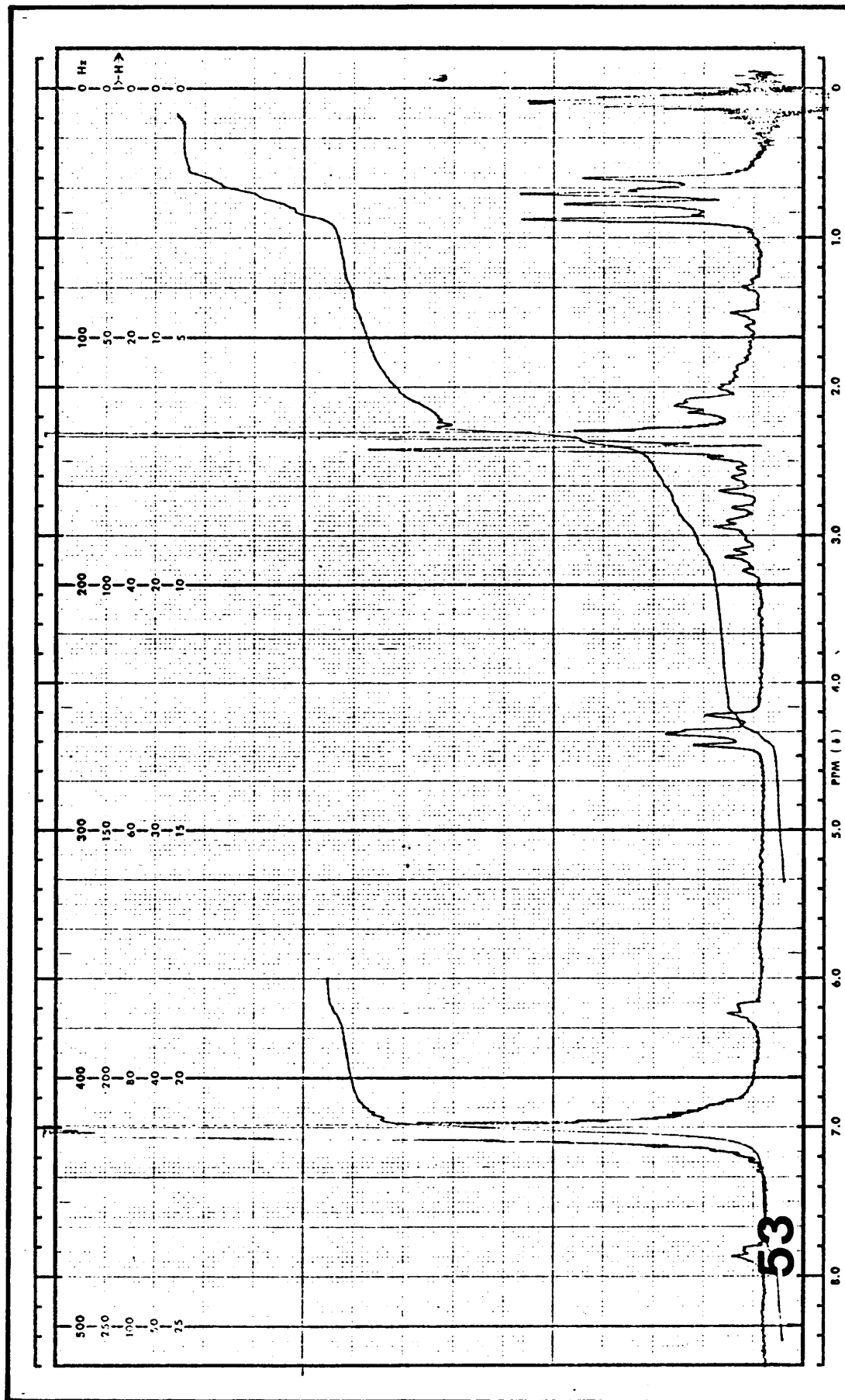


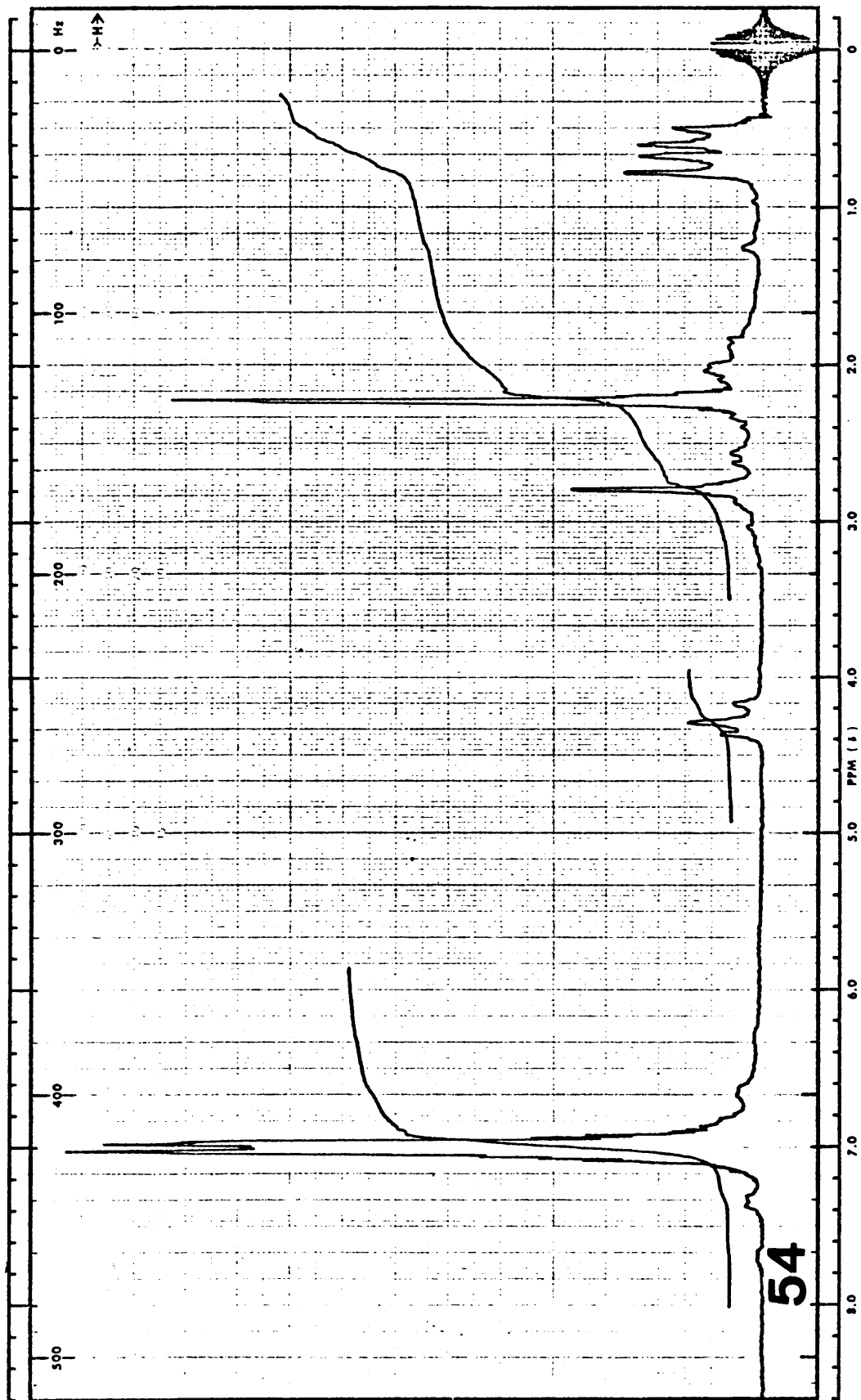




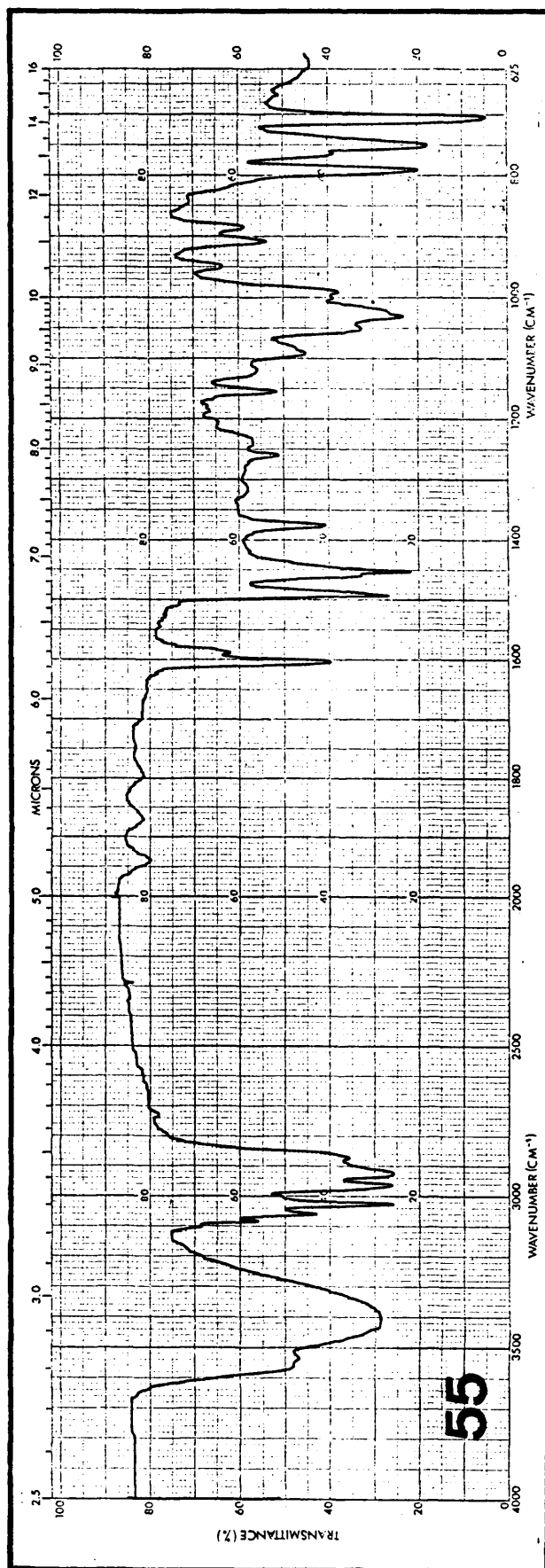


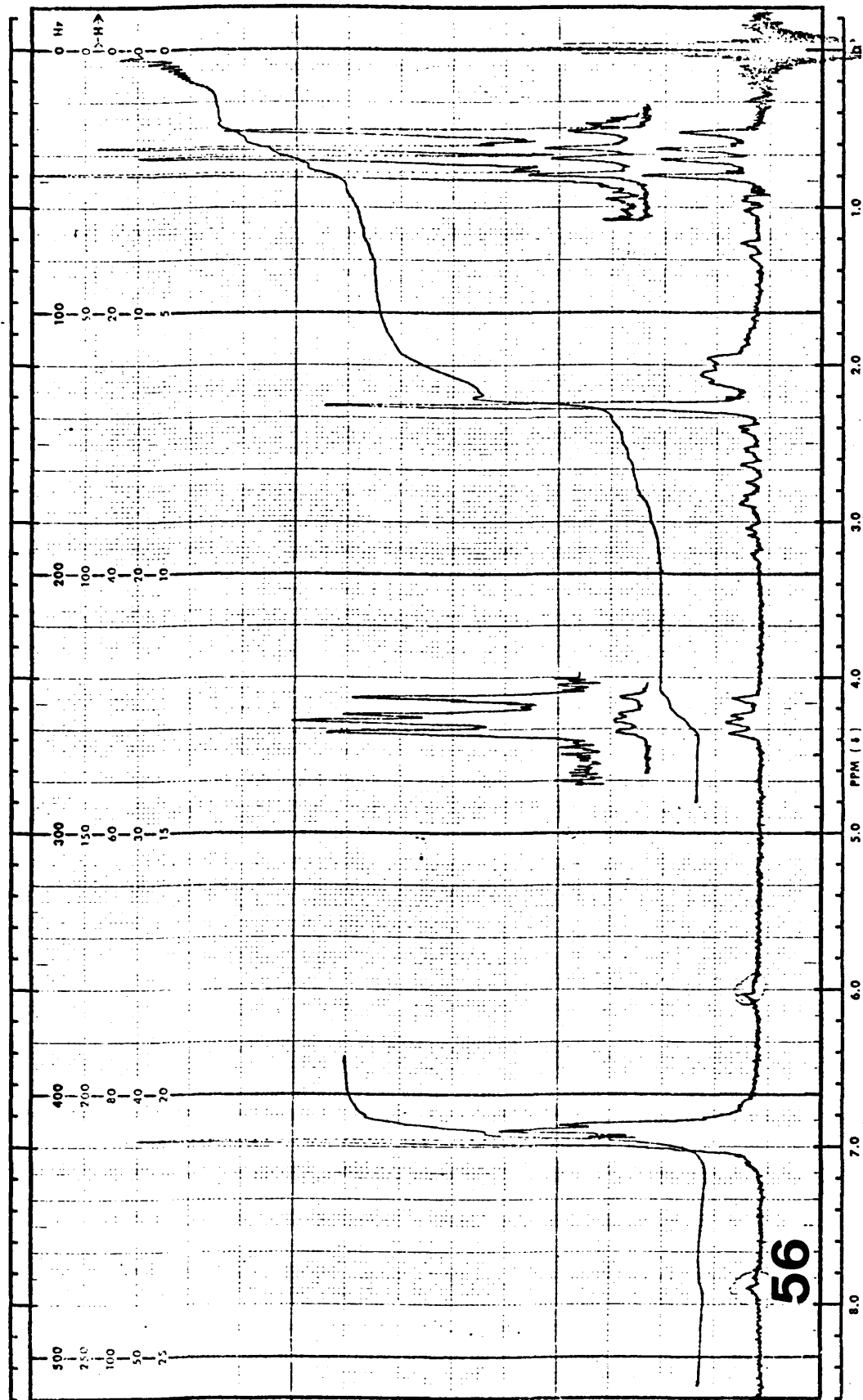


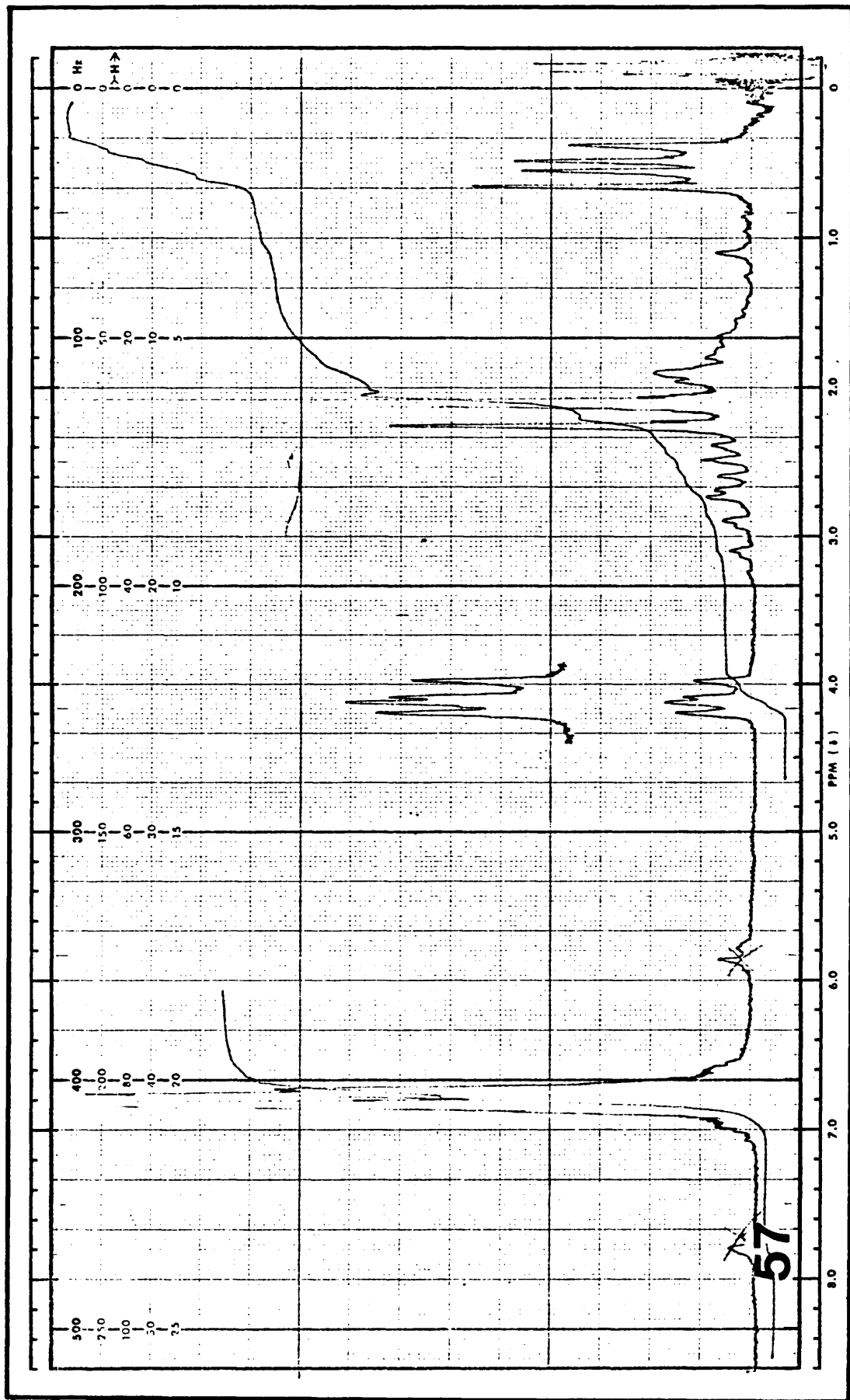


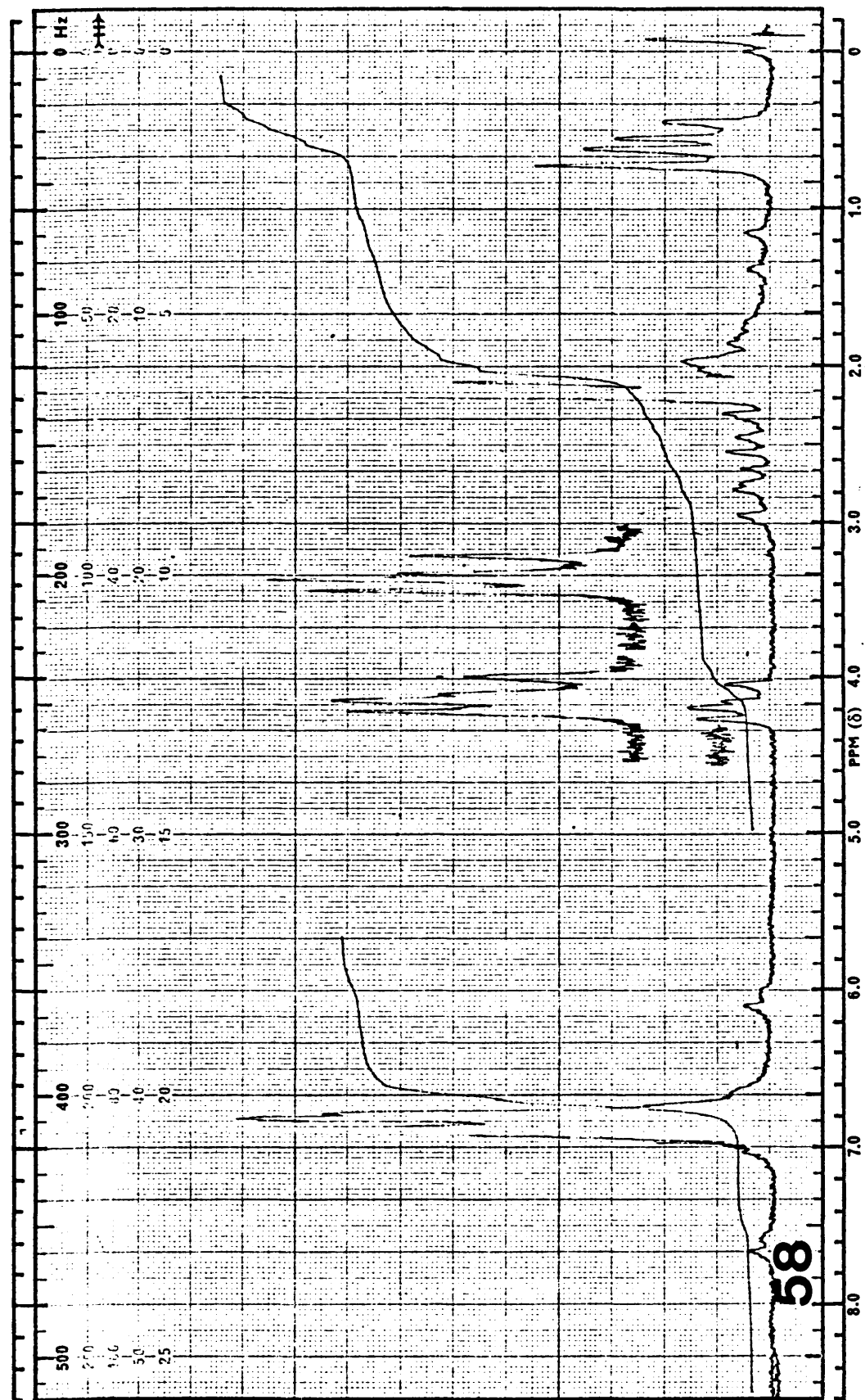


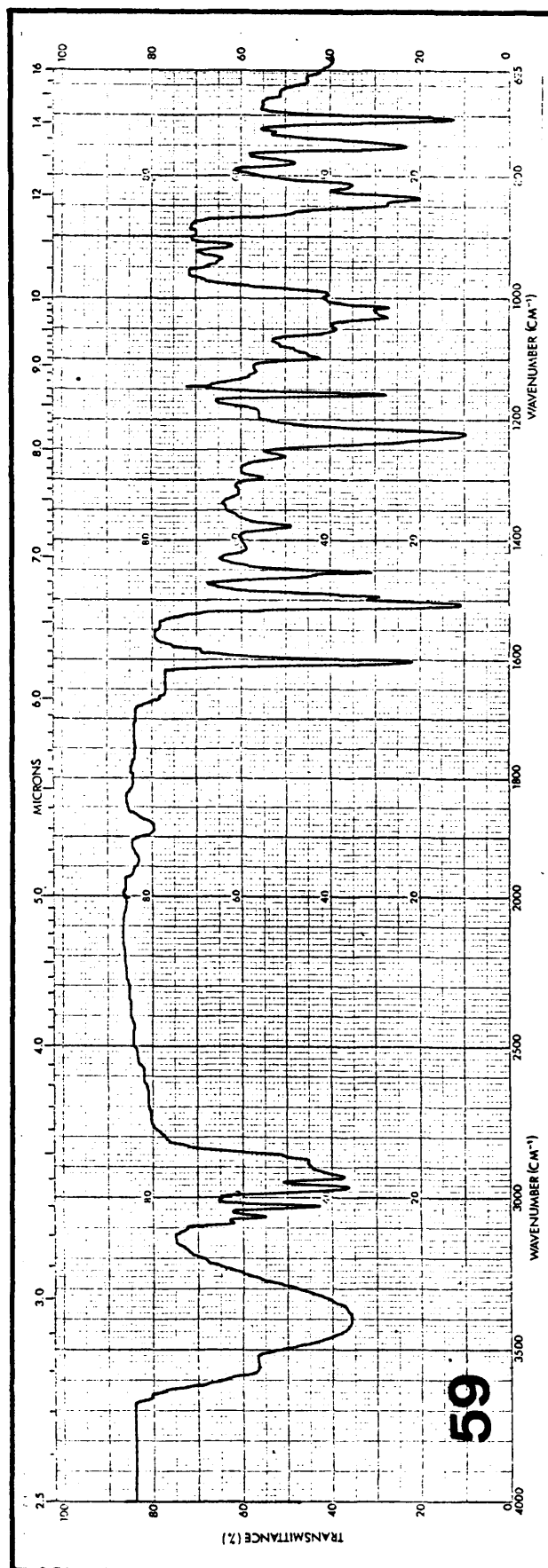
54

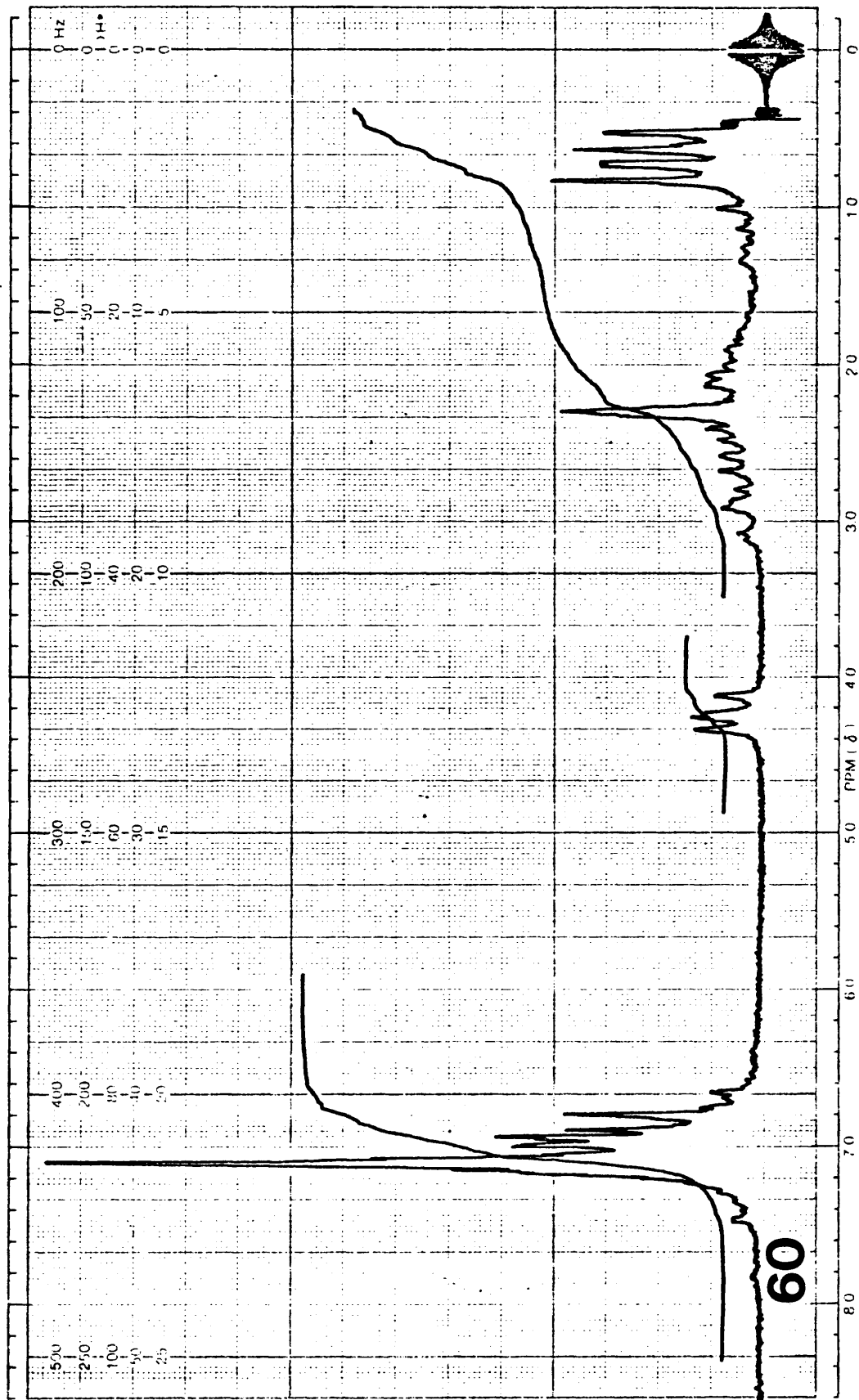


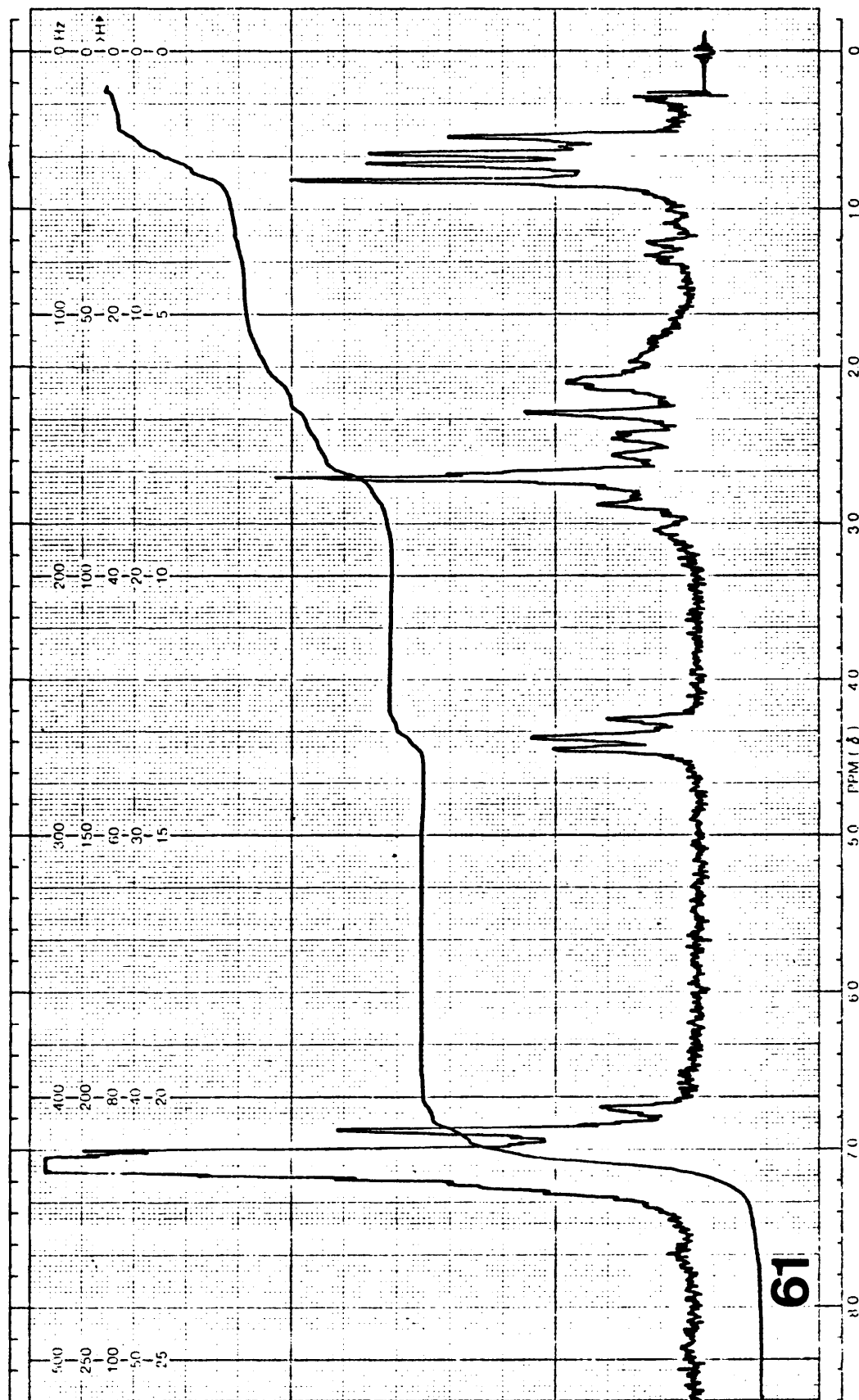


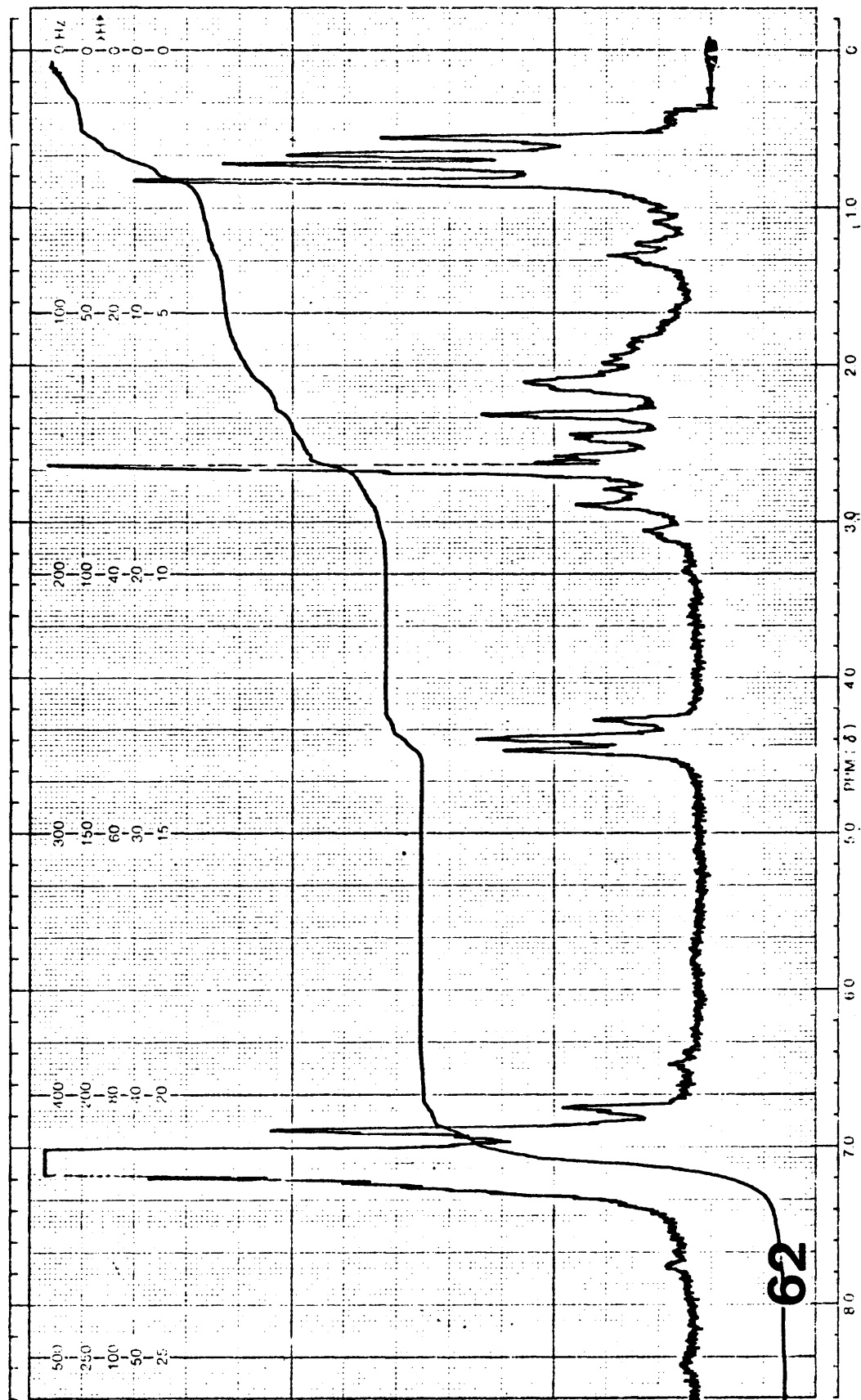


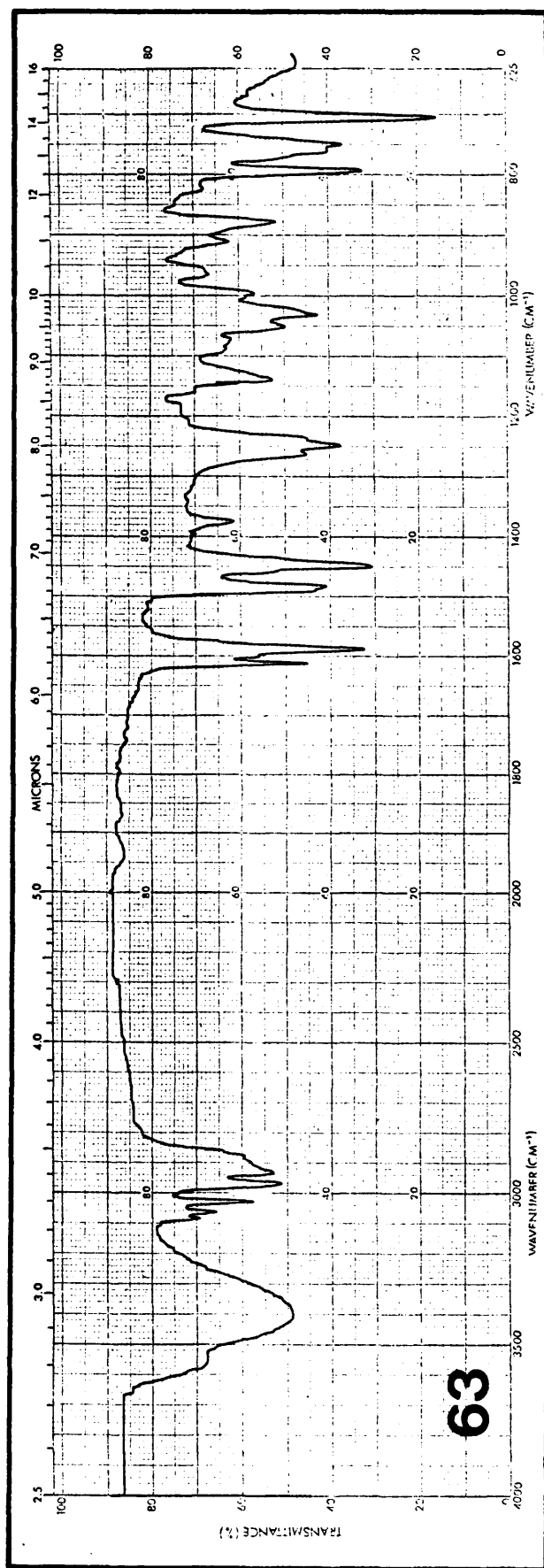


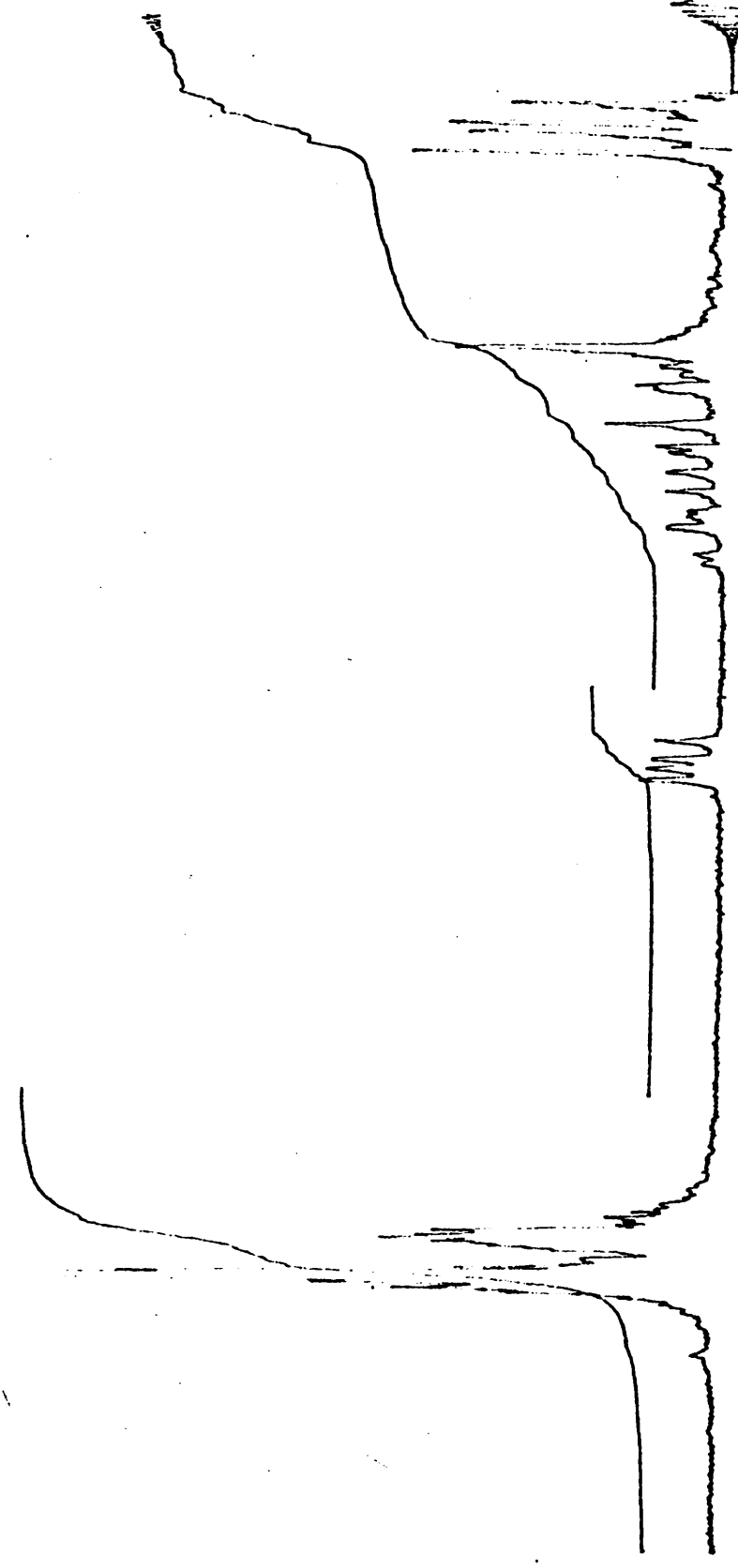












64

